

3-AROMATIC SUBSTITUTED PROPIONIC ACID OR ACRYLIC ACID COMPOUND

Patent number: JP2000344748
Publication date: 2000-12-12
Inventor: KITAJIMA HIROSHI; NAKAMURA
MITSU HARU; TAMAGAWA
HIROYOSHI

Applicant: WELFIDE CORP

Classification:

- international: A61K31/4035; A61K31/404;
A61K31/421; A61K31/422;
A61K31/423; A61K31/427;
A61K31/428; A61K31/44;
A61K31/4427; A61K31/4439;
A61K31/444; A61K31/454;
A61K31/4545; A61K31/4709;
A61K31/4725; A61K31/496;
A61K31/5377; A61K31/55;
A61P3/10; A61P9/10; A61P19/02;
A61P35/00; A61P37/02;
C07D209/44; C07D213/30;
C07D263/32; C07D401/12;
C07D405/12; C07D409/12;
C07D413/12; C07D413/14;
C07D417/12; A61K31/403;
A61K31/421; A61K31/422;
A61K31/423; A61K31/427;
A61K31/428; A61K31/44;
A61K31/4427; A61K31/4523;
A61K31/4709; A61K31/472;
A61K31/496; A61K31/5375;
A61K31/55; A61P3/00; A61P9/00;
A61P19/00; A61P35/00;
A61P37/00; C07D209/00;
C07D213/00; C07D263/00;
C07D401/00; C07D405/00;
C07D409/00; C07D413/00;
C07D417/00; (IPC1-7):
C07D213/30; A61K31/4035;

A61K31/404; A61K31/421;
A61K31/422; A61K31/423;
A61K31/427; A61K31/428;
A61K31/44; A61K31/4427;
A61K31/4439; A61K31/444;
A61K31/454; A61K31/4545;
A61K31/4709; A61K31/4725;
A61K31/496; A61K31/5377;
A61K31/55; A61P3/10; A61P9/10;
A61P19/02; A61P35/00;
A61P37/02; C07D209/44;
C07D263/32; C07D401/12;
C07D405/12; C07D409/12;
C07D413/12; C07D413/14;
C07D417/12

- european:

Application number: JP20000089964 20000328

Priority number(s): JP20000089964 20000328;
JP19990087308 19990329

Report a data error here

Abstract of JP2000344748

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having a combination of insulin secretion promotive action with insulin resistance improving effect and characterized by having no thiourea structure. **SOLUTION:** This new compound is a compound of formula I [R0 is H or a 1-5C alkyl; R1 and R2 are each the same as R0 or joined together to form a double bond; R3 is H, a 1-5C alkyl or the like; R4 is an amino N(R5) (R6) (R5 and R6 are each H, an aryl or the like) or the like; A is N(R7) (R7 is H, a 1-5C alkyl or the like); Ar is a (substituted) aromatic ring or aromatic heterocyclic ring; X and Y are each a bond, oxygen or the like; n is 1-5; Z is a (substituted) 1-5C alkyl or the like], e.g. 2-(3-cyclohexylureido)-3- 4-[2-(5-ethyl-2- pyridyl)ethoxy]phenyl)propionic methyl ester. The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction between an aldehyde of formula II and an ester of formula III in the presence of a base.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-344748

(P2000-344748A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000.12.12)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 213/30		C 0 7 D 213/30	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/4035		A 6 1 K 31/4035	4 C 0 5 6
31/404		31/404	4 C 0 6 3
31/421		31/421	4 C 0 8 6
31/422		31/422	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 94 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-89964 (P2000-89964)

(22) 出願日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(31) 優先権主張番号 特願平11-87308

(32) 優先日 平成11年3月29日 (1999.3.29)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000006725

ウェルファイド株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 北嶋 浩

大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉

富製薬株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 中村 光治

大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉

富製薬株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 玉川 裕喜

大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 吉

富製薬株式会社創薬研究所内

最終頁に続く

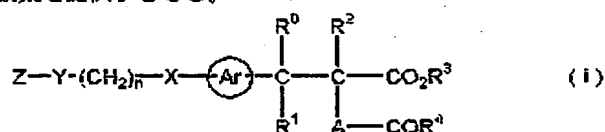
(54) 【発明の名称】 3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物

(57) 【要約】

【課題】 インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ糖尿病治療薬を提供すること。

* 【解決手段】 一般式 (I)

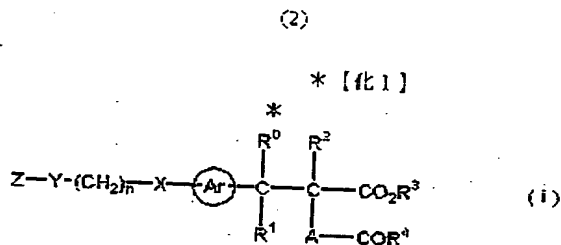
【化1】



(式中、各記号の定義は明細書に記載の通りである。) により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩が上記課題に合致することを見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)



【式中、 R^0 は水素または炭素数1～5のアルキル基を示す。 R^1 、 R^2 はそれぞれ同一または異なって、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 R^1 と R^2 は結合して二重結合を形成する。 R^3 は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 R^4 は $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ （式中、 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素、アリール、シクロアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。）で表されるアミノ基、環内に1～2個の不飽和結合を有することもある2または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環状アミノ基を示す。 A は $-\text{N}(\text{R}^7)$ （ R^7 は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す）または $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ （式中、 R^8 、 R^9 は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す。）を示す。 Ar はその環上に少なくとも1つの置換基を有してもよい芳香族環または芳香族複素環を示す。 X は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ （式中、 R^{10} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-\text{SO}_m-$ （式中、 m は0～2を表す）、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})-$ （式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{CO}-$ （式中、 R^{12} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 Y は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ （式中、 R^{13} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-\text{SO}_m-$ （式中、 m は0～2を表す）、 $-\text{CON}(\text{R}^{14})-$ （式中、 R^{14} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）または $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{CO}-$ （式中、 R^{15} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）を示す。 Z は少なくとも1つの置換基を有しても*

※よい炭素数1～5のアルキル基、1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、炭素数3～7のシクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})=\text{N}-\text{O}-$ （式中、 R^{16} は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を示し、 R^{17} はその環上にヘテロアリール基を置換してもよいアリール基を表す。）で表されるオキシムを示す。）により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩。

【請求項2】 A が CH_2 である請求項1記載の化合物。

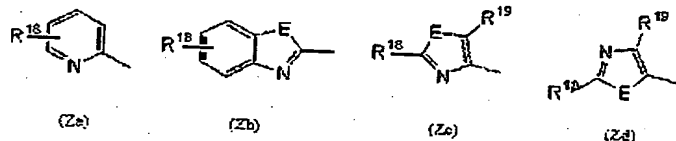
20 【請求項3】 Ar がベンゼンである請求項1記載の化合物。

【請求項4】 X が結合、酸素、 $-\text{SO}_m-$ （式中、 m は0～2を表す）、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})-$ （式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）または $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{CO}-$ （式中、 R^{12} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）である請求項1記載の化合物。

30 【請求項5】 Y が結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ （式中、 R^{13} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）、 $-\text{CON}(\text{R}^{14})-$ （式中、 R^{14} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）または $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{CO}-$ （式中、 R^{15} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す）である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Z が1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、置換されてもよいアリール基、もしくは式

【化2】



（式中、 E は O 、 S または NH を表す。 R^{16} 、 R^{17} は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ビリジル基、チエニル基、モルホリニル、ピペリジニルまたはピペラジニル

ルを表す。）から選ばれる含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項8】 糖尿病治療薬である請求項7記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血糖低下作用ならびに脂質低下作用を有し、糖尿病およびその合併症、高脂血症等の関連疾患の治療薬ならびに予防薬として有用な新規3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物またはそれらの塩およびその医薬用途に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】糖尿病の大半を占めるインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の病態はインスリンの感受性低下(インスリン抵抗性)とインスリンの分泌不全によって特徴付けられる。インスリンの感受性低下は代償的なインスリンの分泌を亢進させ、次第に膵臓β細胞の疲弊に伴うインスリン分泌不全を引き起こし、インスリン抵抗性と併せて高血糖状態を示すようになる。かかる高血糖状態はさらにインスリンの感受性を低下させ種々の合併症を伴う糖尿病へと進行していく。NIDDMの治療には食事療法・運動療法に加えて糖尿病治療薬が用いられ、さらに病気が進行するとインスリンの補充療法等が行われる。現在、临床上用いられている糖尿病治療薬(血糖降下薬)は大きく分けると、インスリン分泌を促進させて血糖低下作用を示すインスリン分泌促進剤とインスリン分泌を介さずインスリン自体の作用を増強させるインスリン作用増強薬(インスリン抵抗性改善薬とも呼ばれている)に分類される。前者の例として、トルブタミド、グリクラジド、グリベンクラミドに代表されるスルホニルウレア剤は、その作用が持続的で強力であることなどで、低血糖などの副作用や二次無効などが問題となっている。最近、非スルホニルウレア構造の速効性インスリン分泌促進剤(たとえば、セナグリニド、KAD-1229、レバグリニド)などが開発されている。一方、後者の例としてヒグアナイド剤(たとえばメトホルミン、ブホルミンなど)やチアゾリジン誘導体(トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなど)等が開発されているが、場合によりこれら薬剤の併用なども行われる。しかしながら、既存の薬物のみでは十分な効果が得られない場合も多く、より高度な血糖管理が可能で、安全性の高い薬剤の開発が望まれている。発明者らはNIDDMの病態ならびに既存薬の問題点から、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物は、より効果的な血糖管理ができるものと考えた。特開平10-7647号公報には、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物としてチオ尿素誘導体が開示されているが、本発明の化合物はチオ尿素構造を有していないことを特徴とするものである。さらに、ジャーナル オブ エンドクリノロジー、150巻(1)、107-111頁(1996年)〔J. E

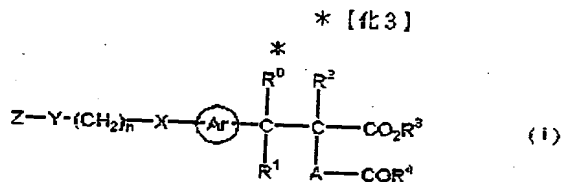
ndocrinol., 150(1), 107-111(1996)〕においてインスリン抵抗性改善剤であるピオグリタゾンにインスリン分泌促進作用のあることが報告されているが、その作用は十分なものではない。

【0003】一方、種々のカルボン酸誘導体が糖尿病治療薬として有用であることが特許に開示されている。たとえば、特開平7-149636号および特開平10-237049号公報には3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体が、WO97/31907号、特表平7-505647号、特表平8-504199号、特開平8-325250号、特開平8-325263号、特開平8-325264号、特開平9-323982号、特開平9-323967号公報には3-フェニルプロピオン酸誘導体が報告されているが、上述の特許には、本発明の化合物のごときカルボン酸誘導体を示唆する記載はなく、また、上述の特許に開示されている化合物のいくつかは、脂肪細胞の分化誘導やグルコースの恒常性に関与するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR- γ)のアゴニストであり、かかる作用はインスリンの作用を増強させることを特徴とし、インスリンの分泌促進作用を有するものではない。さらに、トログリタゾンに代表されるPPAR- γ のアゴニストは、大腸癌、前立腺癌およびリウマチなどの自己免疫疾患の治療に有用であることが報告されている。〔Nature medicine, 4(9), 1046-1052(1998); Cancer Research, 58(15), 3344-3352(1998); Nature, 391(6662), 82-86(1998)〕。一方、特表平4-330055号公報には、インスリン分泌促進剤としてのベンジリデンコハク酸誘導体が、特開平5-294926号、特開平6-107633号、特開平6-107635号および特開平6-107640号公報にはインスリン分泌促進剤としてのコハク酸誘導体について報告されているが、いずれも本発明の化合物のごときカルボン酸を示唆する記載はなく、また直接的なインスリン抵抗性改善作用に基づく血糖低下作用を示すものではない。しかるに、本発明は、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つことを特徴とする糖尿病治療薬を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】発明者らは上述の課題を解決する手段として、インスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つ化合物の探索合成研究を行い、それらのインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用ならびに血糖降下作用を評価した結果、下記一般式(1)で示される新規3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物またはそれらの塩が前記作用において優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。一般

式(1)
[0005]



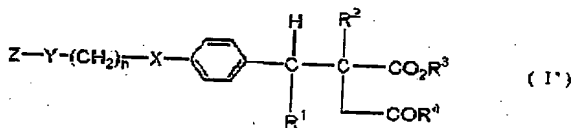
【0006】〔式中、 R^0 は水素または炭素数1～5のアルキル基を示す。 R^1 、 R^2 はそれぞれ同一または異なって、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 R^1 と R^2 は結合して二重結合を形成する。 R^3 は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 R^4 は $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (R^0) (式中、 R^1 、 R^0 は同一または異なって、水素、アリール、シクロアルキルアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。)で表されるアミノ基、環内に1～2個の不飽和結合を有することもある2または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環式アミノ基を示す。 A は $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (R^1 は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す)または $-\text{C}(\text{R}^{11})$ (R^1) (式中、 R^0 、 R^1 は水素または炭素数1～5のアルキル基を表す。)を示す。 Ar はその環上に少なくとも1つの置換基を有してもよい芳香族環または芳香族複素環を示す。 X は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{S}(\text{O})_m$ (式中、 m は0～2を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{CO}-$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)を示す。 n は1～5の整数を示す。 Y は※

※結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{S}(\text{O})_m$ (式中、 m は0～2を表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)または $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{CO}-$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)を示す。 Z は少なくとも1つの置換基を有してもよい炭素数1～5のアルキル基、1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、炭素数3～7のシクロアルキル基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、または $\text{C}(\text{R}^{11})$ ($\text{R}^{11}) = \text{N}-\text{O}-$ (式中、 R^{11} は水素原子または炭素数1～5のアルキル基を示し、 R^{11} はその環上にヘテロアリール基を置換してもよいアリール基を表す。)で表されるオキシムを示す。)により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩、および上記化合物を有効成分として含有する医薬、特にインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つことを特徴とする糖尿病治療薬。一般式(1)の化合物の具体的な態様としては、次の通りである。

一般式(1')

【0007】

【化4】

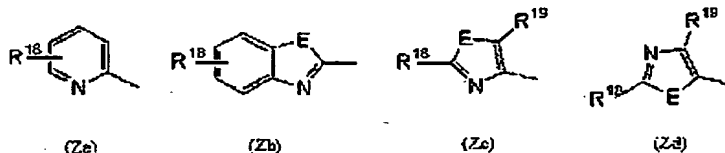


【0008】〔式中、 R^1 、 R^2 はそれぞれ同一または異なって、水素または炭素数1～5のアルキル基を示すか、あるいは、 R^1 と R^2 は結合して二重結合を形成する。 R^3 は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアラルキル基を示す。 R^4 は $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (R^0) (式中、 R^1 、 R^0 は同一または異なって、水素、アリール、シクロアルキルアルキル、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアラルキル基を示すか、または隣接する窒素原子と互いに結合してヘテロ環を形成してもよい。)で表されるアミノ基、環内に1～2個の不飽和結合を有することもある2または3環性縮環状アミノ基またはスピロ環式アミノ基を示す。 X は結合、酸素、 $-\text{S}(\text{O})_m$ (式中、 m は0～2を

表す)、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{CO}-$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)を示す。 n は1～5の整数を示す。 Y は結合、酸素、 $-\text{N}(\text{R}^{11})$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)、 $-\text{S}(\text{O})_m$ (式中、 m は0～2を表す)または $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{CO}-$ (式中、 R^{11} は水素、炭素数1～5のアルキル基またはアリール基を表す)を示す。 Z は1～6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6～20の炭化水素基、置換されてもよいアリール基、もしくは式

【0009】

* * 【化5】



【0010】(式中、EはO、SまたはNHを表す。R¹⁸、R¹⁹は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、モルホリニル、ピペリジニルまたはビペラジニルを表す。)から選ばれる含窒素複素環基を示す。1により表される3-芳香族置換プロピオン酸またはアクリル酸化合物ならびにその薬理上許容される塩。

【0011】

【発明の実施の形態】本明細書において、各記号の定義は次の通りである。R¹～R³、R⁴～R¹³およびZにおいて、炭素数1～5のアルキルとは直鎖または分枝鎖状のアルキルを示し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチルなどが挙げられ、メチル、エチル、イソプロピルが好ましい。R¹、R²、R¹⁰～R¹³、R¹⁴およびZにおいて、アリールとはフェニル、ナフチルが挙げられ、フェニルが好ましい。R¹、R²において、シクロアルキルアルキルとは炭素数3～7のシクロアルキルが置換した炭素数1～4のアルキルを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピルなどが挙げられる。R¹、R²、R³、R⁴およびZにおいて、アラールキルとはベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどを示し、ベンジルが好ましい。Arにおいて、芳香族環または芳香族複素環とはベンゼン、ナフタレン、ピリジン、チオフェン、フラン、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリンなどが挙げられる。Zにおいて、ヘテロアリールとはピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、インドリニル、ベンゾフランニル、2、3-ジヒドロベンゾフランニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニルなどが挙げられ、3-キノリル、2-ベンゾフランニル、2、3-ジヒドロ-7-ベンゾフランニル、2-ベンゾチエニル、2-インドリル、2-インドリニルなどが好ましく、特にピリジル、オキサゾリル、イミダゾリル、ベンズオキサゾ

リルが好ましい。

【0012】R¹、R²およびZにおいて、炭素数3～7のシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられ、シクロヘキシルが好ましい。R¹およびR²において、隣接する窒素原子と互いに結合して形成されるヘテロ環としては1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ビペラジニル、1-アゼピニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

【0013】R¹において、環内に1～2個の不飽和結合を有することもある2環性縮環状アミノ基とは、5～7員環の環状炭化水素基と5～6員環の環状アミノ基が縮合した1～2個の不飽和結合も有することもある縮環状のアミノ基を意味し、たとえば、シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル、トランス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル、4、5、6、7-テトラヒドロイソインドリン-2-イル、トランス-3a、4、7、7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル、シス-3a、4、7、7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル、3a、4、5、7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル、3a、7a-ジヒドロイソインドリン-2-イル、トランス-ヘキサヒドロインドリン-1-イル、トランス-3a、4、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、シス-3a、4、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、3a、6、7、7a-テトラヒドロインドリン-1-イル、3a、7a-ジヒドロイソインドリン-1-イル、シス-オクタヒドロ-2-ピリンジニル-2-イル、トランス-オクタヒドロ-2-ピリンジニル-2-イル、シス-オクタヒドロ-1-ピリンジニル-1-イル、トランス-オクタヒドロ-1-ピリンジニル-1-イル、シス-2-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-2-イル、トランス-2-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-2-イル、シス-3-アザビシクロ[3.3.0]オクタ-3-イル、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1、2、3、4、5、6、7、8-オクタヒドロイソキノリン-2-イル、シス-1、2、3、4、4a、5、8、8a-オクタヒドロイソキノリン-2-イル、トランス-1、2、3、4、4a、5、8、8a-オクタヒドロイソキノリン-2-イル、トランス-1、2、3、4、4a、5、6、8a-オクタヒドロイソキノリン-2-イル、シス-デカヒドロイソキノリン-2-イル、

トランス-デカヒドロイソキノリン-2-イル, 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8a-オクタヒドロキノリン-1-イル, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-1-イル等があげられる。

【0014】 R^* において、環内に1~2個の不飽和結合を有することもある3環性縮環状アミノ基とは、1~2個の不飽和結合も有することもある5~7員環の環状炭化水素基と5~6員環の環状アミノ基が縮合し、その環状炭化水素基に炭素数1~2個のアルキレンまたは酸素原子が架橋してなる縮環状のアミノ基を意味し、たとえば、エンド-4-アザトリシクロ [5, 2, 1, 0^{1,0}] デカ-4-イル, シス-4-アザトリシクロ [5, 2, 2, 0^{1,0}] ウンデカ-4-イル, エンド-4-アザトリシクロ [5, 2, 2, 0^{1,0}] ウンデカ-8-エン-4-イルなどがあげられる。 R^* において、スピロ環状アミノ基とは、5~7員環の環状アミノ基に5~7員環のシクロアルキル環または酸素原子が1~2個介在する5~7員環の脂環式複素環がスピロ結合してなるスピロ環状のアミノ基を意味し、たとえば、2-アザスピロ [4, 4] ノナ-2-イル, 2-アザスピロ [4, 5] デカ-2-イル, 3-アザスピロ [5, 5] ウンデカ-3-イル, 3-アザスピロ [5, 6] フ

デカ-3-イル, 7-アザスピロ [4, 5] デカ-7-イル, 8-アザスピロ [4, 5] デカ-8-イル, 8-アザ-1-オキサスピロ [4, 5] デカ-8-イル, 8-アザ-2-オキサスピロ [4, 5] デカ-8-イル, 9-アザ-1-オキサスピロ [5, 5] ウンデカ-9-イル, 9-アザ-3-オキサスピロ [5, 5] ウンデカ-9-イル, 8-アザ-1, 4-ジオキサスピロ [4, 5] デカ-8-イル, 9-アザ-1, 3-ジオキサスピロ [5, 5] ウンデカ-9-イル, 9-アザ-1, 5-ジオキサスピロ [5, 5] ウンデカ-9-イルなどを挙げることができる。

【0015】 Z において、1~6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6~20の炭化水素とは、ヘキシル, ヘプタール, オクタール, ノニル, デシル, ウンデシル, フデシル, 1, 5-ヘキサジエニル, 1-ノネニルなどが挙げられる。 R^{11} , R^{12} において、ハロゲンとは塩素, 臭素, フッ素, ヨウ素を示す。 R^{13} , R^{14} において、ハロアルキルとは、ハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキルを示し、フルオロメチル, ジフルオロメチル, トリフルオロメチル, 2, 2, 2-トリフルオロエチル, クロロメチル, トリクロロメチルなどが挙げられる。

【0016】「少なくとも1つの置換基を有する」または「少なくとも1つの置換基を有してもよい」における置換基の具体例としては、上述と同定義の炭素数1~5のアルキル基, 炭素数3~7のシクロアルキル基, アリール基, ヘテロアリール基, アラルキル基, 隣接する窒素原子と互いに結合して形成されるヘテロ環に加えて、炭素数1~5のアルコキシ基 (メトキシ, エトキシ, プ

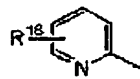
ロボキシ, イソプロボキシ, プロキシ, イソプロキシ, 第3級プロキシ, ペンチルオキシ, イソペンチルオキシなどの直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示し、メトキシ, エトキシが好ましく、特にメトキシが好ましい。), ハロゲン原子 (フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素); 水酸基; ニトロ基; シアノ基; アシル基 (ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, ベンゾイル基, ナフトイル基, トリオイル基等); メルカプト基; アルキルチオ基 (メチルチオ基, エチルチオ基, プロピルチオ基等); アルキルスルホニル基 (メチルスルホニル基, エチルスルホニル基, プロピルスルホニル基等); アミノ基; アルキルアミノ基 (メチルアミノ基, エチルアミノ基, プロピルアミノ基, イソプロピルアミノ基等); ジアルキルアミノ基 (ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基, ジプロピルアミノ基, ジイソプロピルアミノ基, メチルエチルアミノ基等); カルバモイル基; アルキルエステル基 (メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, イソプロボキシカルボニル基, 第3級プロキシカルボニル基など); アミド基; スルホンアミド基; ハロアルキル基 (トリフルオロメチル基, 2, 2, 2-トリフルオロエチル基など) が挙げられる。

【0017】一般式 (i) において、好ましい範囲は次の通りである。 R^0 としては、水素が好ましい。 R^1 , R^2 としては、水素または互いに結合して二重結合を形成することが好ましい。 R^3 において好ましいものは水素, メチルまたはエチル基である。 R^4 における置換基として好ましいものは、4-イソプロピルピペリジン-1-イル, 4-第3級ブチルピペリジン-1-イル等の4-アルキル置換ピペリジン, シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル, エンド-4-アザトリシクロ [5, 2, 1, 0^{1,0}] デカ-4-イル, シス-4-アザトリシクロ [5, 2, 2, 0^{1,0}] ウンデカ-4-イル, エンド-4-アザトリシクロ [5, 2, 2, 0^{1,0}] ウンデカ-8-エン-4-イル, 8-アザスピロ [5, 5] ウンデカ-8-イルである。 A は $-CH_2-$ が好ましい。 A_1 としてはベンゼン, ナフタレン, またはピリジンが好ましく、特にベンゼンがよい。

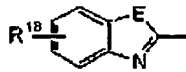
【0018】 X としては結合, 酸素, $-SO_m-$ (式中、 m は0~2を表す), $-CON(R^{11})-$ (式中、 R^{11} は水素, 炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す) または $-N(R^{12})CO-$ (式中、 R^{12} は水素, 炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す) が好ましく、特に結合または酸素原子が好ましい。 n としては、1~3が好ましい。 Y としては結合, 酸素, $-N(R^{13})-$ (式中、 R^{13} は水素, 炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す), $-CON(R^{14})-$ (式中、 R^{14} は水素, 炭素数1~5のアルキル基またはアリール基を表す) または $-N(R^{15})CO-$ (式中、 R^{15} は水素, 炭素数1~5のアルキル基または

11

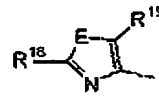
アリール基を表す)が好ましく、特に、結合、酸素原子、 $-N(Me)-$ 、 $-CON(Me)-$ が好ましい。2における好適な置換基は、1~6個の不飽和結合を有してもよい炭素数6~20の炭化水素基(特にヘプチル基、オクチル基、ノニル基、1,5-ヘキサジエニル *



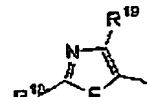
(Za)



(Zb)



(Zc)



(Zd)

【0020】(式中、EはO、SまたはNHを表す。R¹⁸、R¹⁹は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1~5のアルキル基、ハロアルキル基、置換されてもよい炭素数3~7のシクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、モルホリニル、ピペリジニルまたはビペラジニルを表す。)から選ばれる含窒素複素環基が好ましい。一般式(1)の化合物の医薬上許容される塩としては、すべての塩を含むが、好ましくは塩酸、硫酸、硝酸、燐酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パモ酸などの有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属との塩、ピペリジン、ピロリジン、ビペラジン、モルホリン、グアニジン、ジシクロヘキシルアミン、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチジンジアミン、メグルミン、プロカイン等の有機塩基との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩が挙げられる。本発明において、前記一般式(1)の化合物が又はその塩の溶媒和物(たとえば水和物)、生体内において代謝されて前記一般式 *

12
*基、1-ノネニル基など)、置換されてもよいアリール基(特にフェニル)、もしくは式

【0019】

【化6】

※(1)の化合物のカルボン酸化合物または塩に変換されるプロドラッグ、または前記一般式(1)の化合物の活性代謝物も全て含むものである。さらに本発明の化合物において、その分子内に不斉を有する場合、光学的に純粋な対掌体、ジアステレオマーあるいはこれらの混合物のいずれの形態も包含する。

【0021】本発明の化合物(1)は、たとえば下記の方法によって合成することができるが、その製造方法はこれらに限定されるものではない。

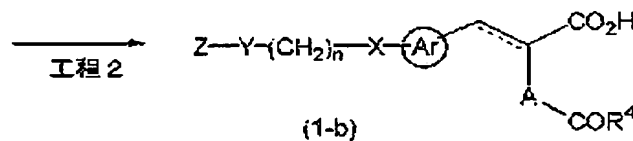
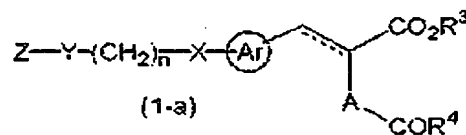
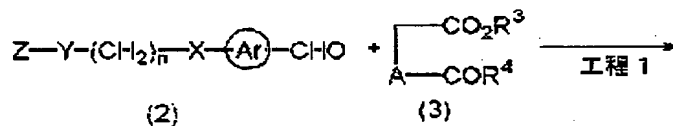
方法1

たとえば、J. Med. Chem., 37, 3977 (1994), Chem. Pharm. Bull., 39(6), 1440 (1991), WO95/18128号公報等に記載の方法に準じて合成される一般式

(2)で表されるアルデヒド(式中、各記号は前記と同義である。)と一般式(3)で表されるエステル(式中、各記号は前記と同義である。)を塩基の存在下にて縮合させることで、一般式(1-a)で表されるエステル化合物を得ることができる(工程1)。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体(1-b)へと変換することができる(工程2)。

【0022】

【化7】



【0023】工程1は、通常塩基(ナトリウムエトキシ、SG、F、ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド

等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ピペリジニウムアセテート、エチレンジアンモニウムジアセテートなどの有機塩基、あるいは炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基)の存在下、不活性溶媒中、好ましくは-20℃から溶媒の還流温度にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。用いる不活性溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、第3級ブタノールなどのアルコール類、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。また、必要に応じて生成する水を系外に除去しながら行うことにより、その反応が加速されることもある。工程2は、有機合成化学的に公知のエステルのアルカリ加水分解反応を運用することができる。本反応は、通常塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基

10

20

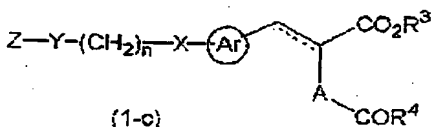
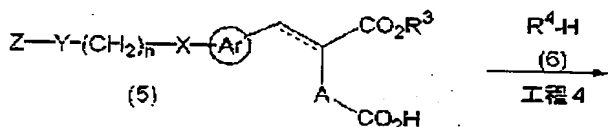
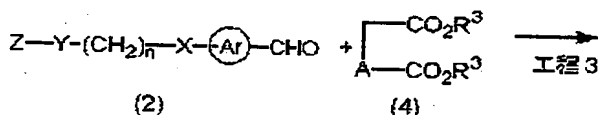
*基)の存在下、水中、あるいは水と有機溶媒との混合溶媒中にて、-20℃から溶媒の還流温度にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。用いる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、第3級ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。

方法2

一般式(1)の化合物中、Aが-C(R¹)(R²)-の場合、一般式(2)で表されるアルデヒドと一般式(4)で表されるα,β-不飽和ジエステル(式中、各記号は前記と同義である。)を塩基の存在下にて縮合させ(工程3)、一般式(5)で表されるカルボン酸化合物とした後、一般式(6)で表されるアミノ化合物と縮合させて(工程4)、一般式(1-c)で表される化合物を得ることができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

【0024】

【化8】



【0025】工程3は、工程1と同じ方法にて行われる。工程4は公知のアミド化法あるいはペプチド合成法などが運用できる。たとえば、カルボジイミド類(N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドなど)、ジフェニルホスホリルアシド、カルボニルジイミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、2-クロロ-N-メチルピペリジニウムヨーダイド・トリブチルアミン系(向山法)などの縮合剤の存在下、不活性溶媒中あるいは無溶媒で、好まし

40

くは-20℃から80℃にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。また、カルボン酸を別の反応性誘導体に変換することによっても合成することができる。カルボン酸の反応性誘導体が酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミドなど)あるいは酸無水物(対称酸無水物、低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など)の場合、その反応は通常、不活性溶媒中あるいは無溶媒で、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下

50

に、 -20°C から 80°C にて行われる。さらに、反応性誘導体として、いわゆる活性エステル（4-ニトロフェニルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-クロロフェニルエステル、コハク酸イミドエステル、ベンゾトリアゾールエステル、4-ジメチルスルホニウムフェニルエステルなど）を用いる場合、反応は通常、不活性溶媒中あるいは無溶媒で -20°C から溶媒の還流温度にて行われる。以上に述べたアミド化反応に用いられる不活性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメ*

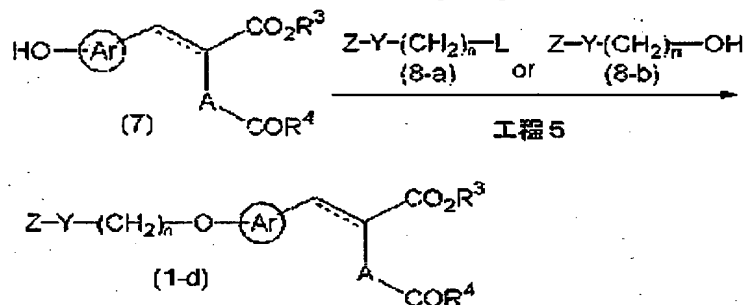
*チルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

方法3

一般式(1)の化合物中、Xが酸素原子を表す場合、一般式(7)で表される化合物(式中、各記号は前記と同義である。)を一般式(8-a)で表される化合物(式中、Lはハロゲン、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。)もしくは一般式(8-b)で表されるアルコール体と反応させることにより一般式(1-d)で表される化合物とすることができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

【0026】

【化9】



【0027】化合物(8-a)との反応は、反応を阻害しない溶媒中、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下 -20°C から溶媒の還流温度にて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。化合物(8-b)との反応は、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルエ

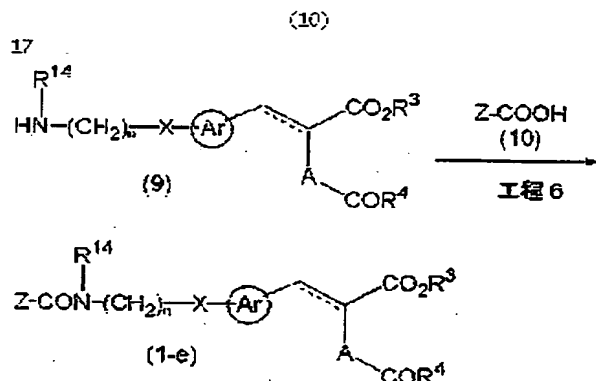
ステルまたはアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステルの存在下、反応を阻害しない溶媒中、冷却下ないし室温にて行われる。この場合の溶媒としてはヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が用いられる。

方法4

一般式(1)の化合物中、Yが $-\text{CON}(\text{R}^{14})-$ を表す場合、一般式(9)で表されるアミノ化合物(式中、各記号は前記と同義である。)と一般式(10)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体を工程4と同じ条件にてアミド化反応に付すことによって合成することができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

【0028】

【化10】



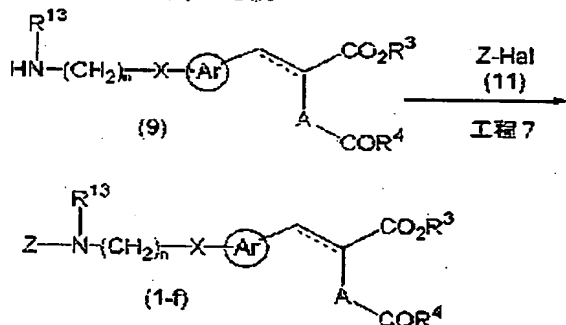
【0029】方法5

一般式(1)の化合物中、Yが-N(R¹³)-で、Zがアリールまたはヘテロアリール基を表す場合、一般式(9)で表される化合物(式中、各記号は前記と同義である。)を一般式(11)のハロゲン置換(ヘテロ)アリール化合物(式中、Halはハロゲンを表す。)と反*

*応させることにより合成することができる。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

【0030】

【化11】



【0031】本反応は、無溶媒ないし反応を阻害しない溶媒の存在下、好ましくはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基の脱酸剤の存在下室温から200℃にて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水およびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。

【0032】方法6

方法1から方法6にて合成される化合物に関して、置換基R¹およびR²が水素である化合物は、一般式(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)、(1-f)、および(5)で表される化合物の二重結合を還元することによって合成することができる。本還元反応は、パラジウム炭素、パラジウム、酸化白金、ラーネーニッケル等の還元触媒の存在下に、常圧ない

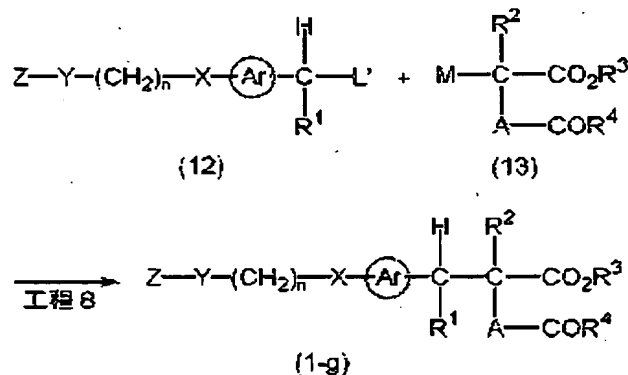
し加圧下にて行われる。用いる溶媒としては酢酸、ギ酸等の酸類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、第3級ブタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒が挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。

方法7

一般式(1)で表される化合物中、R¹とR²が互いに結合を形成しない場合、一般式(12)で表される化合物(式中、L'はハロゲン、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ等の脱離基を表し、他記号は前記と同義である。)を一般式(13)で表される金属塩(式中、Mはリチウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム等の金属を表し、他記号は前記と同義である。)と反応させることによって合成することができる。本反応は、通常-80℃~室温の範囲にて、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンなどの溶媒中で行われ、これらの反応は24時間以内に終了する。さらに本化合物を加水分解してカルボン酸体へと変換することができる。

【0033】

【化12】



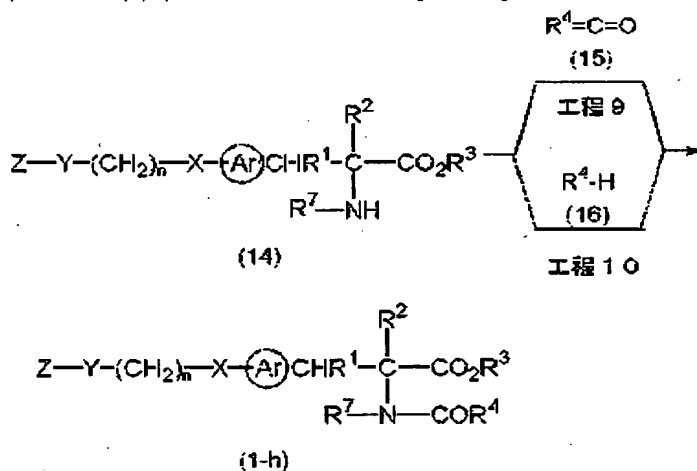
【0034】方法8

一般式(1)で表される化合物中、Aが-N(R⁷)-の場合、一般式(14)で表される化合物を一般式(15)のイソシアネートと反応させるか(工程9)、または一般式(16)により表されるアミノ化合物にホスゲン類〔トリクロロメチルクロロホルメート、ビス(トリクロロメチル)カルボネートなど〕またはカルボニルジイミダゾールを作用させ、次いで一般式(14)のアミノ化合物またはその酸付加塩と反応に付すことにより合成される(工程10)。反応は、必要に応じて触媒剤(トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基あるいは、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリ、水酸化アルカリなどの無機塩基)の存在下に、無溶媒ないし不活性溶媒中、好まし*

*くは-20℃から80℃にて行われる。通常これらの反応は24時間以内に終了する。用いる不活性溶媒としては、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、酢酸エステルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒などが挙げられ、反応に応じて適宜選択することができる。

【0035】

【化13】



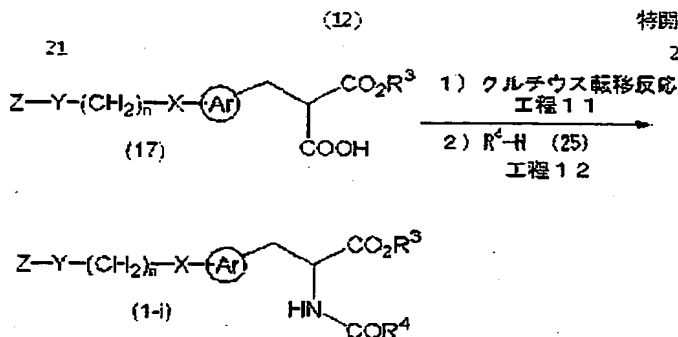
【0036】方法9

一般式(1)で表される化合物中、Aが-NH-でかつ、R¹とR²が互いに結合を形成しない場合は、文献(J. Med. Chem., 41, 1297(1998))記載の方法に準じて合成される一般式(17)のマロン酸エステル体を、クルチウス転移反応でイソシアナート体へと変換させ、この

ものを単離することなく一般式(25)で表されるアミノ体と反応させることによって一般式(1-i)の化合物へと導くことができる。

【0037】

【化14】



【0038】工程11は、化合物(17)を反応を阻害しない溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機塩基存在下、-20℃から溶媒の還流温度にてジフェニル燐酸アジドを作用させることにより行われ、化合物(17)のカルボン酸ハライドもしくは混合酸無水物を、ナトリウムアジドと作用させ、カルボン酸アジドと変換した後に、加熱することにより行われる。工程12は、冷却下ないし溶媒の還流温度で化合物(25)を作用させることに行うことができる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよび

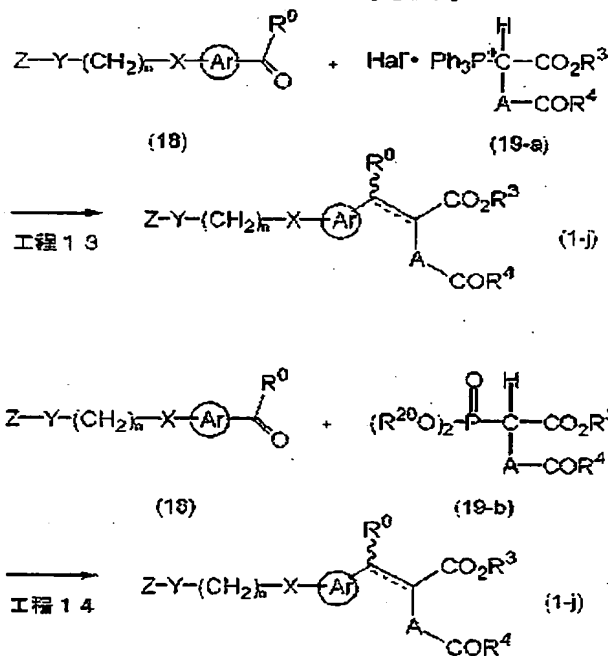
*およびこれらの混合溶媒などがあけられ、反応に応じて適宜選択することができる。

方法10

本発明の化合物(1)は、さらに一般式(18)で表されるアルデヒドまたはケトンを一一般式(19-a)(式中、Haは塩素、臭素またはヨウ素などのハロゲンを表し、他の記号は前記と同義である。)で表されるウィッティヒ(Wittig)試薬もしくは一般式(19-b)(式中、R²⁰は炭素数1~5のアルキル基を表し、他の記号は前記と同義である。)で表されるオーナー-エモンズ(Horner-Emmons)試薬と縮合することによって一般式(1-j)で表される化合物へと導くことができる。

【0039】

【化15】



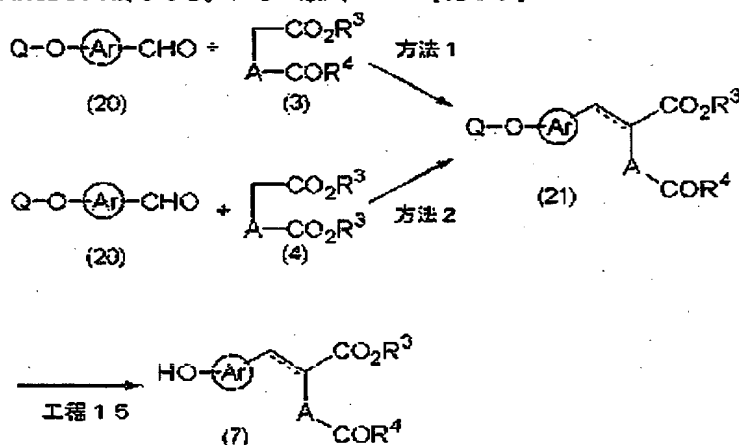
【0040】工程13および工程14は、化合物(18)とウィッティヒ試薬(19-a)もしくはオーナー-エモンズ試薬(19-b)を反応を阻害しない溶媒

中、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム第3級ブトキシド、炭酸カリウム、ブチルリチウムなどの塩基存在下、-78℃から溶媒の還流

温度にて行われる。溶媒として、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどのアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒などがあげられ、反応に応じて適宜選択することができる。さらに、方法6と同じ還元反応に付することによりR¹ およびR² が水素の化合物へと導くことができる。

原料化合物の合成法1

方法3にて用いられる一般式(7)の化合物は、一般式(20)のアルデヒド(式中、Qは水素または水酸基の保護基を表し、他記号は前記と同義である。)と一般式*



【0042】原料化合物の合成法2

方法4にて用いられる一般式(9)の化合物は、一般式(22)で表されるアミノ基が保護されたアルデヒド(式中、Q'はアミノ基の保護基を表し、他記号は前記と同義である。)と一般式(3)の化合物を方法1に進ずるか、一般式(22)の化合物と一般式(4)のジエステルを方法2に進むることによって合成される一般式(23-a)の化合物のアミノ保護基を除去することによって得ることができる。アミノ保護基としては第3級ブチルオキシカルボニル基、フタロイル基、(置換)ベンゾイル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ペ

* (3)の化合物を方法1に導いて反応するか、一般式(20)の化合物を一般式(4)のジエステルと方法2に導いて反応することにより、化合物(21)を得た後、保護基を除去して得ることができる。本反応の場合、必ずしもその水酸基を保護する必要はないが、必要に応じてベンジル基、第3級ブチル基、メトキシメチル基等の保護基を用い、常法(たとえば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸処理、金属触媒(パラジウム、ラネーニッケルなど)を用いた水素化分解など)により容易に脱保護できる。

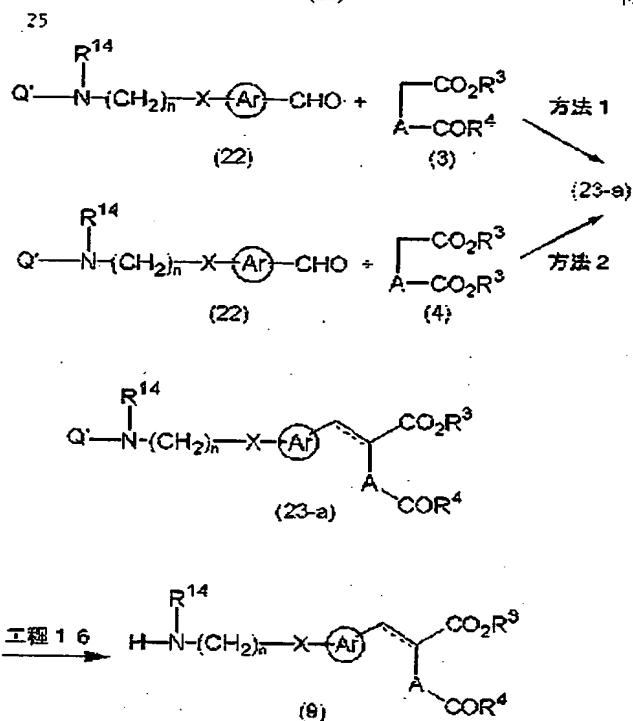
【0041】

【化16】

ンジルオキシカルボニル基などの有機化学上よく用いられる保護基を示す。脱保護基は酸(フッ化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸など)による脱保護、アルカリ金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなど)やヒドラジンおよびその水和物などの塩基を用いる脱保護、金属触媒(パラジウム、ラネーニッケルなど)を用いた水素化分解などにより容易に行うことができる。

【0043】

【化17】

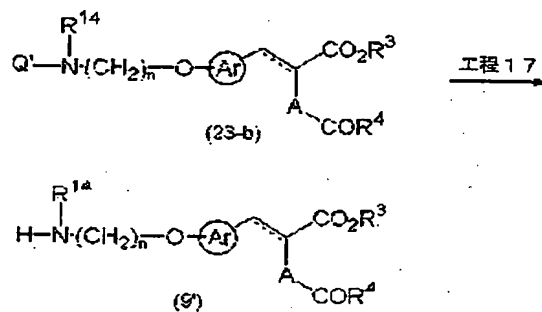
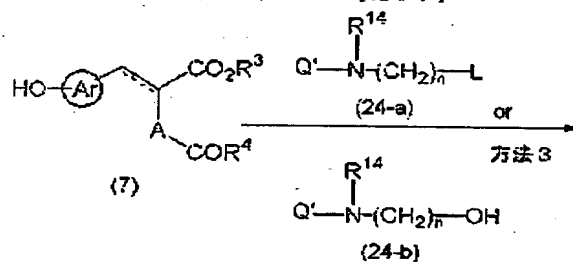


【0044】さらに、原料化合物(9)中、Xが酸素の化合物は、一般式(7)の化合物と、一般式(24-a)もしくは一般式(24-b)で表される化合物(式中、各記号は前記と同義である。)を方法3に準じて化*

* 合物(23-b)とし、アミノ保護基を除去することによっても合成できる。

【0045】

【化18】



【0046】このようにして得られる一般式(I)の化合物は高法により塩酸、硫酸、硝酸、燐酸、臭化水素酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、

グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パ

モ酸などの有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属との塩、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、グアニジン、ジシクロヘキシルアミン、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチジンジアミン、メグルミン、プロカイン等の有機塩基との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン等のアミノ酸と処理することによりそれらの塩とすることができる。本発明化合物中、分子内に不斉中心を有する場合には、通常、ラセミ体として得られる。ラセミ体は光学的に活性な担体を有するカラムを用いたクロマトグラフィーなどの常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な原料化合物を使用することによっても製造することができる。また、本発明の一般式(1)の化合物が光学活性なカルボン酸化合物の場合、光学活性な塩基を用いる分別結晶または光学活性なアルコールやアミノ化合物と共有結合によるジアステレオマーとしてクロマトグラフィーや結晶化によって精製できる。

【0047】本発明の一般式(1)の化合物はインスリンの分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用を有し、すぐれた血糖低下作用および脂質低下作用を示すことから糖尿病および高脂血症の予防または治療薬として有用であるばかりでなく、糖尿病合併症（網膜症、腎症、白内障、冠動脈疾患など）や動脈硬化症の予防または治療薬としても有用である。さらには、リウマチなどの自己免疫疾患や癌などの予防または治療薬としても有用である。本発明の医薬を製するにあたって、一般式(1)の化合物は治療上有効な量が含まれているのが好ましく、通常0.1~500mg程度でよい。当該医薬はこれら有効成分の他に、医薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤などと混合して錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤、点滴剤などとするにより経口的または非経口的に安全に患者に投与することができる。投与量は、通常1日当たり成人に対し、経口投与で0.5~1000mg、静脈投与で0.1~500mg程度である。

【0048】

【実施例】以下、原料製造例、実施例、製剤処方例、実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0049】原料製造例1

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール18.2gおよびp-トルエンスルホンクロリド25.1gをジクロロメタン0.5Lに溶解し、トリエチルアミン3*

元素分析値：C₂₂H₂₅N₃O₂として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.60	7.70	9.24
計算値	68.85	7.78	9.26

【0051】実施例2

*3. 6mLを加え8時間室温にて放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル0.5Lに溶解し、N-第3級ブトキシカルボニル-D-チロシンメチルエステル23.7gおよび炭酸カリウム27.7gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：1~0：1）で精製し2-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル20.6gを油状物として得た。得られた化合物20.6gをジオキサン20mLに溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液240mLを加えて、室温にて5時間放置した。反応液を濃縮後、エーテルを加えて良く振り混ぜ、溶媒を留去した。この操作を3回繰り返して2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル塩酸塩19.2gを得た。

【0050】実施例1

2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル2.46gおよびトリエチルアミン1.05mLをテトラヒドロフラン（THF）30mLに溶解し、シクロヘキシルイソシアナート0.96mLを室温にて加え、一夜放置した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100：1）で精製し2-(3-シクロヘキシルウレイド)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル2.37gを得た。融点120~122℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

0.97-1.38 (11H, m), 1.55-1.83 (4H, m), 2.62 (2H, q, J=7.3Hz), 2.94-3.07 (2H, m), 3.20 (2H, t, J=6.6Hz), 3.38-3.50 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.30 (2H, t, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=11.9Hz), 6.99 (2H, d, J=11.9Hz), 7.17 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.37 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 453 (M⁺)。

50 2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリ

項目	単位	値
実部値		70.09
計算値		70.27

得られたエスチル化合物1.89gをメタノール50mlに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加えて、6時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, p.p.m.)

H (%)	N (%)
8.30	8.48
8.34	8.48

31

酸エチルから結晶化し2-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イルカルボニルアミノ)-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸1.60gを得た。融点152~153℃。270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.85 (9H, s), 1.09-1.16 (3H, m), 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.66 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.25*

元素分析値: C₂₈H₃₇N₃O₃として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.61	8.06	8.66
計算値	69.83	8.16	8.72

[0053] 実施例4

2-アミノ-3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチルエステル1.5gおよびトリエチルアミン0.64mLをTHF 20mLに溶解し、CDIO.74gを氷冷下にて加え、0.5時間撹拌した。続いて4-イソプロピルピペリジン塩酸塩0.75gを加え2時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=10:1) で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(4-イソプロピルピペリジン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸メチルエステル1.97gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.86 (6H, d, J=6.6Hz), 1.12-1.28 (6H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.62-1.68 (4H, m), 2.59-2.75 (4H, m), 3.04 (2H, d, J=5.9Hz), 3.22 (2H, d, J=6.6Hz), 3.70 (3H, s), 3.84-3.97 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.72-4.77 (1H, m), 4.82 (1H, d, J=7.3Hz), 6.80-6.87 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, ※40

元素分析値: C₂₇H₃₃N₃O₃として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.92	7.81	8.88
計算値	69.35	7.98	8.99

[0054] 実施例5

文献 (J. Med. Chem. Vol. 41, 1927 (1998)) に記載の方法にて合成される2-(メトキシカルボニル)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸2.05g、ジフェニルリン酸

32

※ (2H, t, J=6.6Hz), 3.89-4.02 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=6.6Hz), 6.77 (2H, t, J=8.6Hz), 7.11 (2H, t, J=8.6Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 9.94 (1H, br s),

※ 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 質素分析値 (m/z) 481 (M⁺),

得られたエステル化合物1.39gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する結状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサノール-酢酸エチルから結晶化し3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(4-イソプロピルピペリジン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸1.1gを得た。融点113~115℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 0.86 (6H, d, J=7.3Hz), 1.12-1.27 (6H, m), 1.40-1.47 (1H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.25 (2H, d, J=6.0Hz), 3.86-3.98 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=6.6Hz), 6.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 9.48 (1H, br s)。

アジド1.38g、およびトリエチルアミン1.4mLをベンゼン30mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、シス-ヘキサヒドロインドリン塩酸塩0.81gを加え、3時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

た。溶媒を蒸去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト
(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：1)で精製し
2-(シス-ヘキサヒドロインドリジン-2-イルカ
ルボニルアミノ)-3-[4-(5-メチル-2
-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル
プロピオン酸メチルエステル1.56gを得た。
270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.38-1.53 (8H, m), 2.10-2.26
(2H, m), 2.37 (3H, s), 2.97 (2
H, t, J=6.6Hz), 3.03-3.35 (6
H, m), 3.70 (3H, s), 4.22 (2H,
t, J=6.6Hz), 4.55 (1H, d, J=7.
9Hz), 4.69-4.80 (1H, m), 6.82
(2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.44
(3H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 質
量分析値 (m/z) 531 (M⁺),
得られたエステル化合物1.56gをメタノール40m
Lに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4.4mLを*

元素分析値：C₂₆H₂₃N₃O₃として

計算値	69.35
実測値	69.61

[0055] 実施例6

J. Med. Chem., Vol. 41, 1927 (1

998)に記載の方法にて合成される3-[4-(2-

(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル-

2-(メトキシカルボニル)プロピオン酸3.98g、シ

フェニルプロピオン酸3.03g、およびトリエチルア

ミン3.1mLをベンゼン60mLに溶解し、1時間還

流した。反応液を蒸留まで戻し、N-メチルアミン

1.2mLを加え、5時間還流した。反応液を酢酸エチ

ルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し

た。溶媒を蒸去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：3)で精製し

3-[4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ

シ]フェニル]-2-(3-メチル-2-ピリジル)エトキ

シ]プロピオン酸メチルエステル2.61gを得た。
270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.25 (3H, t, J=7.3Hz), 2.60-

2.68 (2H, m), 2.83-2.99 (2H,
m), 3.22 (2H, t, J=6.6Hz), 3.2

3 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.30 (2
H, t, J=6.6Hz), 4.60-4.70 (2
H, m), 6.80-6.87 (2H, m), 6.71

(2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.35 (6H, m), *

元素分析値：C₂₈H₂₅N₃O₃として

C (%)	69.78
H (%)	6.55
N (%)	9.28

8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 質
量分析値 (m/z) 461 (M⁺),
得られたエステル化合物1.60gをメタノール84m
Lに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.4mLを
加えて、6時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に
溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物
をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。溶媒を蒸去し、残渣をヘキサン-酢酸エ
チルから精製し3-[4-(2-(5-エチル-2-
ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-
3-フェニルプロピオン酸2.23gを得
た。融点169~170°C。
270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 2.59-
2.68 (2H, m), 2.99-3.18 (2H,
m), 3.20 (2H, t, J=6.6Hz), 3.2

H (%)	6.81
N (%)	8.04

計算値	7.82
実測値	8.12

*7.46 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz),

8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 質

量分析値 (m/z) 461 (M⁺),

得られたエステル化合物1.60gをメタノール84m

Lに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.4mLを

加えて、6時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に

溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物

をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウ

ムで乾燥した。溶媒を蒸去し、残渣をヘキサン-酢酸エ

チルから精製し3-[4-(2-(5-エチル-2-

ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-

3-フェニルプロピオン酸2.23gを得

た。融点169~170°C。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 2.59-

2.68 (2H, m), 2.99-3.18 (2H,

m), 3.20 (2H, t, J=6.6Hz), 3.2

6 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6H

2), 4.60-4.67 (1H, m), 4.88 (1

H, d, J=6.6Hz), 6.67 (2H, d, J=

8.6Hz), 6.95 (2H, d, J=8.6H

2), 7.10-7.31 (6H, m), 7.55 (1

H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.20 (1

H, br s), 8.38 (1H, d, J=2.0H

2), 質量分析値 (m/z) 447 (M⁺), 元

【0056】実施例7

3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(メトキシカルボニル)プロピオン酸3.9g、ジフェニルリン酸アシド3.03g、およびトリエチルアミン3.1mLをベンゼン60mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、N-メチルシクロヘキシルアミン1.65gを加え、2時間還流した。酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100：1）で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-3-シクロヘキシルウレイド)プロピオン酸メチルエステル2.76gを得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.22-1.35 (7H, m), 1.55-1.82 (6H, m), 2.58-2.66 (5H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.22 (2H, t, J=6.6Hz), 3.71 (3H, s), 3.77-3.98 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.70-4.76 (2H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 467 (M⁺)。

得られたエステル化合物2.76gをメタノール100mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.9mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(3-メチル-3-シクロヘキシルウレイド)-プロピオン酸1.9gを無色アモルファスとして得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.21-1.38 (8H, m), 1.56-1.82 (5H, m), 2.60-2.69 (5H, m), 3.07-3.26 (4H, m), 3.83-3.89 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。

【0057】実施例8

3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]

シ]フェニル]-2-(メトキシカルボニル)プロピオン酸3.9g、ジフェニルリン酸アシド3.03g、およびトリエチルアミン3.1mLをベンゼン60mLに溶解し、1時間還流した。反応液を室温まで戻し、ヘキサメチレンイミン1.2mLを加え、2時間還流した。酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100：1）で精製し3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(ヘキサヒドロアゼピン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸メチルエステル2.15gを得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.24 (3H, t, J=7.9Hz), 1.42-1.72 (8H, m), 2.63 (3H, t, J=7.9Hz), 2.95-3.12 (2H, m), 3.21 (2H, t, J=6.6Hz), 3.27-3.42 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 454 (M+1)。

得られたエステル化合物2.14gをメタノール70mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.1mLを加えて、3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]-2-(ヘキサヒドロアゼピン-1-イルカルボニルアミノ)プロピオン酸1.7gを無色アモルファスとして得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.24 (3H, t, J=7.9Hz), 1.43-1.72 (8H, m), 2.65 (3H, t, J=7.9Hz), 3.11-3.42 (8H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.67-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 8.48 (1H, brs)。質量分析値 (m/z) 439 (M⁺)。

【0058】原料製造例2

エタノール1.5Lに金属ナトリウム52.1gを溶解

した後、こばく酸エチル25.7mlおよびp-ヒドロキシベンゾエチル12.6gを加え、16時間煮沸させた。反応液を濃縮後、鹽酸を希硫酸と酢酸エチルに分けし、有機物を酸和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルから結晶化し、(E)-3-エトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-ブタン酸17.7gを褐色粉末結晶として得た。(E)-3-エトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-ブタン酸17.7gをエタノール60.0mlに溶解し、パラジウム-炭素(10%)1.0gの存在下、常高圧の水素雰囲気下にて6.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、濃液を濃縮し、3-エトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸18.0gを淡黄色結晶として得た。

59】原料製造例3

3-エトキシカルニル-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタ酸 2.1. 2g, エス-ヘキサセフロキシド
フルイ通過量 13.6g およびフルイエタルブミ 3.7m
Lをシタルホルムアルブミ (DMF) 40.0 mLに溶解

攪拌した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去し、残渣をイソプロピルエーテルから結晶化し、4-(シス-ヘキサセフロイソフロリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソペンタリン酸エチルを28.4g得た。

— { 4 - E F R K }

30 (ル) × チル - 4 - オキソ - 4 - (4 - ジフェニルエチル) シ
ベン - 1 - イル) ブタジエンエチル, 2 - (4 - E
フロキシフェニル) × チル - 4 - オキソ - 4 - (1,
2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) フ

④ 酢酸エチルエステル、4-（8-アサスビロ[4,
 5]チカ-8-イル）-2-（4-エフロキシメニ
 ル）メチル-4-オキソブタジエン酸エチル、2-
 （4-エフロキシメニル）メチル-4-オキソブタジエン酸エチル、2-
 （4-エフロキシメニル）メチル-4-（4-メチル
 ベリリジ-1-イル）-4-オキソブタジエン酸エチル、
 2-（4-エフロキシメニル）メチル、2-（4-エフロキシメニル）メチル-4-
 キソ-4-（3β,4,7,8α-テトラヒド
 ロキノリン-2-イル）ブタジエン酸エチル

[illegible]

—4—オキソブタジ酸エチルエステル、2—(4-ヒドロキシフェニル)メチル—4—(N-メチル-ピコラキシルアミノ)—4—オキソブタジ酸エチルエステル、4—(エノフ—4-アザ—トリシクロ[5.2.2.0^{2,6}.0^{3,7}]—ウツカ—8-エン—4-イル)—2—(4-ヒドロキシフェニル)メチル—4—オキソブタジ酸エチルエステル、4—(シス—4-アザ—トリシクロ[5.2.2.0^{2,6}.0^{3,7}]—ウツカ—4-イル)—2—(4-ヒドロキシフェニル)メチル—4—オキソブタジ酸エチルエステル、2—(4-ヒドロキシフェニル)メチル—4—オキソブタジ酸エチルエステル、4—(エノフ—4-アザ—トリシクロ[5.2.2.0^{2,6}.0^{3,7}]—ウツカ—4-イル)—2—(4-ヒドロキシフェニル)メチル—4—オキソブタジ酸エチルエステル、4—(エノフ—4-アザ—トリシクロ[5.2.2.0^{2,6}.0^{3,7}]—ウツカ—4-イル)

4 級 5 級 6 級

(E) -3-エトキシカルボニル-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブチン酸3、8g、メス-2、6-ジメチルピペリジン1、5mLおよびトリエチルミン3、1mLをDMF50mLに溶解し、BOP試薬5、5gを氷浴下に加えた。室温で1、5時間攪拌した後、反応液を希塩酸水溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去

ロキルム)で結晶し、(E) - (2) - 4 - (ヘンジメルオキ
ベリジン-1-イル) - 4 - オキソ-3-オゾニ酸エチ
ルエステル4. 2gを黄色油状物として得た。得られた
エステル化合物4. 2gをエタノール50mlに溶解
し、バツジウム-炭素(10%)420mgの存在下、
高温高圧の水素雰囲気下に28時間攪拌した。反応液を
濾過し、溶液を濃縮し、2 - (4-ヒフロキシメニ
ル)メチル-4 - (シス-2, 6-ジメチルヘリジン
-1-イル) - 4 - オキソブタジニ酸エステル3.
2gを淡黄色結晶性固体として得た。同様にして、4 -
(シクロロヘキシルブミノ) - 2 - (4-ヒフロキシメ
ニル)メチル-4 - オキソブタジニ酸エステルを得た。

6 2】原料製造例5

(B) - 3-エトキシカルボニル-4-(4-ヒドロキシベンジル)-3-アゾリ酸²⁵、0.8、シス-ヘキサクロイソノイド²⁶トリノ塩²⁷塩²⁸1.6、2.8およびトリエチルアミン²⁹2.8mlをDMF³⁰20mlに溶解し、0℃に冷却し、BOP試薬³¹4.8、6gを加えて室温にて一夜攪拌し、反応液を溶媒後、水と酢酸エチルに分配し、有機相を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和

和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、イソプロピルエーテルから結晶化し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステルを22.6g得た。

【0063】原料製造例6

エタノール200mLに金属ナトリウム4.2gを溶解した後、こはく酸ジエチル30mLおよび4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンズアルデヒド37gを加え、15時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸38.6gを褐色粉末結晶として得た。

【0064】同様に、4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いることにより(E)-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-3-ブテン酸を、4-[2-(1-インドリル)エトキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、4-[2-(N-メチル-2-ピリジルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-2-ピリジルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、4-[2-(N-メチル-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフトアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチル]-3-ブテン酸を、4-[3-(5-エチル-2-ピリジル)プロボキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(5-エチル-2-ピリジル)プロボキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、4-[3-(5-メチル-2-ピリジル)プロボキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(5-メチル-2-ピリジル)プロボキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、4-[3-(2-ピリジル)プロボキシ]ベンズアルデヒドを用いることにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(2-ピリジル)プロボキシ]フェニル]-3-ブテン酸を、6-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ピリジン-3-カルバルデヒドを用いる

ことにより(E)-3-エトキシカルボニル-4-[6-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]-3-ピリジル]-3-ブテン酸を合成した。

【0065】実施例9

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール8.46gおよびp-トルエンスルホニルクロリド11.7gをジクロロメタン250mLに溶解し、トリエチルアミン14.3mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル250mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル16.8gおよび炭酸カリウム11.6gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1~0:1)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル12.8gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1.15-1.26 (6H, m), 1.27-1.54 (8H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.53-2.78 (4H, m), 2.94 (1H, dd, $J=6.6, 13.9\text{Hz}$), 3.11-3.44 (6H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.31 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

得られたエステル化合物11.3gをメタノール300mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液35mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸8.4gを得た。融点99~100°C。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1.20-1.64 (11H, m), 2.07-2.28 (2H, m), 2.36-2.80 (5H, m), 3.92-3.50 (8H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.$

6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz).

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.37	7.82	6.01
計算値	72.39	7.81	6.03

[0066] 原料製造例7

3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸20 gをTHF 300 mLに溶解し、トリエチルアミン23 mLを加え、-20℃にてヒバロイルクロリド9.1 mLのTHF溶液(50 mL)を滴下した。同温度にて1時間攪拌した後、塩化リチウム3.0 gおよび(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン11.5 gを加え、室温まで徐々に昇温した。同温度で3時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、析出した結晶を濾取し(R)-4-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイル]-2-オキサゾリジノン21 gを白色粉末結晶として得た。ジイソプロピルアミン8.0 mLおよびTHF 250 mLの混合溶液に、-78℃にてブチルリチウムのヘキサン溶液(15%) 32 mLを加えた。同温度にて1時間攪拌した後、(R)-4-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイル]-2-オキサゾリジノン21 gを加えた。同温度で2時間攪拌した後、プロモ酢酸 第3級ブチルエステル18.8 mLを20分間かけて滴下した。3.5時間かけて0℃まで昇温し、反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えた。反応液を濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(2S)-(第3級ブトキシカルボニルメチル)]プロパノイル-2-オキサゾリジノン15.5 gを得た。(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(2S)-(第3級ブチルオキシカルボニルメチル)]プロパノイル-2-オキサゾリジノン14 gをエタノール100 mLおよび酢酸100 mLに溶解し、パラジウム-炭素(10%) 1.4 gの存在下、3気圧の水素雰囲気下にて2.5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取した。シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、ヘキサンで再結晶し(4R)-ベンジル-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-(2S)-(第3級ブトキシカルボニルメチル)]プロパノイル-2-オキサゾリジノン7.6 gを白色粉末結晶として得た。

[0067] (4R)-ベンジル-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-(2S)-(第3級ブトキシカルボニルメチル)]プロパノイル-2-オキサゾリジノン7.4 gを塩化メチレン100 mLに溶解し、トリフル

*H. dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0 Hz).

オロ酢酸40 mLを0℃で30分間かけて滴下した後、同温度で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99:1)で精製し(4R)-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル-(3S)-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸6.8 gを白色無定型固体として得た。4-[(4R)-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-イル)-(3S)-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸6.3 g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2.7 gおよびトリエチルアミン4.7 mLをDMF 100 mLに溶解し、BOP試薬8.1 gを氷冷下にて加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-(2S)-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン5.0 gを得た。トリフェニルホスフィン3.3 g、アゾジカルボン酸ジエチルエステル(DEAD)の40%トルエン溶液5.6 gをTHF 100 mLに溶解し、(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-(2S)-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン5.0 g、2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1.5 gおよびトリエチルアミン3.6 mLを加え、14時間室温放置した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-(2S)-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.5 gを得た。

[0068] 実施例10

(4R)-ベンジル-3-[4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-(2S)-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソ]ブタノイル-2-オキサゾリジノン1.5 gを、THF 60 mLおよび水20 mLに溶解し、30%過酸化水素水1.6 mLを室温で加えた。反応液を0℃に冷却し、水酸化リチウム1水和物0.20

gを加えた。同温度で2時間攪拌した後、反応液に1.5N亜硫酸ナトリウム水溶液13mLを加えた。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール）

元素分析値： $C_{28}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.64	7.47	5.77
計算値	71.01	7.87	5.91

【0069】実施例11

製造例7、および実施例10と同様にして(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンをを用いて、(R)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]

元素分析値： $C_{28}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.65H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.36	7.44	5.83
計算値	70.61	7.89	5.88

【0070】実施例12

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール0.51gおよびp-トルエンスルホンクロリド0.83gをジクロロメタン20mLに溶解し、トリエチルアミン1.2mLを加え、室温にて8時間放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル20mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.50gおよび炭酸カリウム0.52gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=6：4）で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.80gを油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.13-1.36 (6H, m), 1.43-1.71 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.90-3.30 (5H, m), 3.80-3.96 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=7.3Hz), 4.65-4.77 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.35 (6H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 52

* = 100 : 0 ~ 97 : 3) で精製し(S)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸1.08gを白色無定型固体として得た。

[α]_D: +25.2° (c=0.50, CHCl₃)

*シ]フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸を得た。

[α]_D: -25.8° (c=0.50, CHCl₃)

20 8 (M')。

得られたエステル化合物0.80gをメタノール15mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-フェニルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.46gをアモルファスとして得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.93 (4H, m), 2.35-2.87 (7H, m), 2.90-3.31 (5H, m), 3.74-3.91 (1H, m), 4.24 (2H, t, J=6.6Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98-7.35 (8H, m), 7.49 (1H, d, J=7.9Hz), 8.42 (1H, s), 9.46 (1H, br s)。質量分析値 (m/z) 501 (M+1')。

【0071】実施例13

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2.06gおよびp-トルエンスルホンクロリド2.71gをジクロロメタン50mLに溶解し、トリエチルアミン2.1mLを加え室温にて8時間放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ブタン酸エチルエステル4.54gおよび炭酸カリウム1.71gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸

エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=6：4）で精製し2-[4-(2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.70gを油状物として得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1.17 (3H, t, J=7.3Hz), 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 2.31-2.46 (1H, m), 2.62 (2H, q, J=7.3Hz), 2.67-2.90 (4H, m), 2.97 (1H, d, J=6.6, 13.9Hz), 3.21 (2H, t, J=6.6Hz), 3.50-3.87 (2H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.43-4.62 (2H, m), 4.67 (1H, s), 6.73-6.86 (2H, m), 7.00-7.22 (7H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 500 (M⁺)。 10

得られたエステル化合物1.32gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液2.6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.87gをアモルファスとして得た。 30

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 2.40-2.90 (7H, m), 3.07 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.13-3.30 (3H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 3.67-3.86 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J=16.0, 19.8Hz), 4.69 (1H, s), 6.75-6.79 (2H, m), 6.97-7.23 (7H, m), 7.48 (1H, dd, J=2.0, 6.6Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0Hz), 9.85 (1H, br s)。質量分析値 (m/z) 473 (M+1⁺)。 40

[0072] 実施例14

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール2.12gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2.81gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2.2mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を 50

アセトニトリル60mLに溶解し、4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.50gおよび炭酸カリウム1.29gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=7：3）で精製し4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル0.91gを油状物として得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1.17 (3H, t, J=7.3Hz), 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.70 (12H, m), 2.31 (1H, dd, J=5.3, 15.8Hz), 2.54-2.78 (4H, m), 2.94 (1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3.10-3.60 (7H, m), 4.00-4.18 (2H, m), 4.32 (2H, t, J=7.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 506 (M⁺)。 50

得られたエステル化合物1.64gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(8-アザースピロ[4,5]デカ-8-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.36gをアモルファスとして得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1.25 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.73 (12H, m), 2.46 (1H, dd, J=3.3, 16.5Hz), 2.53-2.80 (4H, m), 3.03-3.65 (8H, m), 4. (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 479 (M+1⁺)。 50

[0073] 実施例15

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール1.31gおよびp-トルエンスルホニルクロリド1.73gを

ジクロロメタン50mLに溶解し、トリエチルアミン2.5mLを加え、室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.63gおよび炭酸カリウム1.1gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=6:4)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.97gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.80-1.30 (11H, m), 1.44-1.72 (3H, m), 2.24-3.00 (8H, m), 3.06-3.30 (3H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.43-4.58 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。質量分析値 (m/z) 466 (M^+)。

得られたエステル化合物0.95gをメタノール20mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.57gをアモルファスとして得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.80-1.15 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.45-1.72 (3H, m), 2.39-2.95 (6H, m), 3.05-3.28 (4H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.44-4.60 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。質量分析値 (m/z) 439 ($M+1^+$)。

[0074] 実施例16

2-(5-エチル-2-ビリジル)エタノール3.1g 50

およびp-トルエンスルホンクロリド1.9gをジクロロメタン40mLに溶解し、トリエチルアミン2.7mLおよびジメチルアミノビリジン53mgを加え1日室温にて放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(シス-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチル3.1gおよび炭酸カリウム1.2gを加え、6時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.74gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.13-1.32 (6H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.13-2.43 (5H, m), 2.53-2.79 (4H, m), 2.90-3.53 (8H, m), 4.04-4.14 (2H, m), 4.31 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.57-5.69 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。質量分析値 (m/z) 490 (M^+)。

得られたエステル化合物0.74gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.0mLをメタノール20mLに溶解し、60°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンから結晶化し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.50gを白色粉末状結晶として得た。融点85~90°C。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.73-1.95 (2H, m), 2.12-2.44 (5H, m), 2.51-2.82 (4H, m), 2.90-3.57 (11H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.55-5.70 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。質量分析値 (m/z) 490 (M^+)。

9Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 質量*

元素分析値: $C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.46	7.33	5.88
計算値	71.31	7.48	5.94

[0075] 実施例17

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2.2g およびメタンスルホンクロリド1.2mLをジクロロメタン50mLに溶解し、トリエチルアミン2.2mLを加え、室温にて1時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチル4.8gおよび炭酸カリウム1.8gを加え、6.5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=99:1)で精製し2-[4-

2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.22gを淡黄色油状物として得た。
 $270MHz$ 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 0.78-0.91 (6H, m), 1.00-1.71 (12H, m), 2.24-2.49 (2H, m), 2.57-2.99 (6H, m), 3.09-3.28 (3H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 4.01-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 4.52-4.66 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=×

元素分析値: $C_{22}H_{24}N_2O_4 \cdot 0.75H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.19	8.38	5.85
計算値	70.04	8.29	5.83

[0076] 実施例18

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1.4g およびp-トルエンスルホンクロリド1.9gをジクロロメタン40mLに溶解し、トリエチルアミン2.2mLおよびジメチルアミノピリジン52mgを加え、室温にて1日間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、4-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチル3.2gおよび炭酸カリウム1.3gを加え、4.5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、

*分析値 (m/z) 462 (M+).

※7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz), 質量分析値 (m/z) 494 (M+).

10 得られたエステル化合物1.19gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4.8mLをメタノール30mLに溶解し、室温で2日間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=99:1)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.60gを白色無定形固体として得た。

$270MHz$ 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 0.78-0.94 (6H, m), 0.98-1.30 (6H, m), 1.35-1.50 (1H, m), 1.57-1.73 (2H, m), 2.37-2.92 (7H, m), 3.03-3.27 (4H, m), 3.63-3.77 (1H, m), 4.27 (2H, t, J=6.6Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=7.3Hz), 7.09 (2H, d, J=7.3Hz), 7.12 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz).

残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3gを淡黄色油状物として得た。

$270MHz$ 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 0.79-0.92 (9H, m), 1.02-1.29 (9H, m), 1.62-1.94 (3H, m), 2.27-2.47 (1H, m), 2.58-2.99 (6H, m), 3.08-3.27 (3H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.32 (2H, t, J=6.6Hz), 4.58-4.69 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=

51

7. 9 Hz), 7. 06 (2H, d, J=7. 9 Hz), 7. 19 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz), 8. 39 (1H, d, J=2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 508 (M⁺)。

得られたエステル化合物1. 3 g および2 N水酸化ナトリウム水溶液3. 8 mLをメタノール50 mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. *

元素分析値: C₂₈H₃₆N₂O₄・H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 53	8. 35	5. 52
計算値	69. 85	8. 49	5. 62

[0077] 実施例19

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1. 4 g およびp-トルエンスルホンクロリド1. 9 gをジクロロメタン60 mLに溶解し、トリエチルアミン1. 5 mLおよびジメチルアミノピリジン53 mgを加え、室温にて15時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50 mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-(シス-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチル3. 0 gおよび炭酸カリウム2. 6 gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 6 gを淡黄色油状物として得た。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 03-1. 30 (12H, m), 1. 40-1. 93 (6H, m), 2. 22-2. 41 (1H, m), 2. 52-2. 78 (4H, m), 2. 87-3. 04 (1H, m), 3. 22 (3H, t, J=6. 6 Hz), 3. 87-4. 17 (3H, m), 4. 32 (2H, t, J=6. 6 Hz), 4. 59-4. 78 (1H, m), 6. 82 (2H, d, J=8. 6 Hz), *

元素分析値: C₂₈H₃₆N₂O₄・H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68. 68	7. 78	5. 86
計算値	68. 91	8. 14	5. 95

[0078] 実施例20

52

* 51 gを白色無定形固体として得た。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0. 78-0. 89 (9H, m), 0. 95-1. 21 (3H, m), 1. 26 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 60-1. 74 (2H, m), 2. 37-2. 91 (7H, m), 3. 02-3. 18 (2H, m), 3. 31 (2H, t, J=6. 6 Hz), 3. 66-3. 79 (1H, m), 4. 30 (2H, t, J=6. 6 Hz), 4. 61-4. 71 (1H, m), 6. 80 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 09 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 33 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 58-7. 67 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J=2. 0 Hz)。

* 7. 07 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 19 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz), 8. 39 (1H, d, J=2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 480 (M⁺)。
得られたエステル化合物2. 6 g および2 N水酸化ナトリウム水溶液8. 1 mLをメタノール60 mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0. 66 gを白色無定形固体として得た。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 15 (6H, d, J=7. 3 Hz), 1. 25 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 42-1. 83 (6H, m), 2. 41-2. 80 (5H, m), 3. 00-3. 19 (2H, m), 3. 27 (2H, t, J=6. 6 Hz), 3. 71-3. 93 (1H, m), 4. 30 (2H, t, J=6. 3 Hz), 4. 64-4. 81 (1H, m), 6. 82 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 09 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 25 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 54 (1H, d, J=2. 0, 7. 9 Hz), 8. 41 (1H, d, J=2. 0 Hz)。質量分析値 (m/z) 452 (M⁺)。

50 2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール0. 9 g

およびp-トルエンスルホニルクロリド1.2gをジクロロメタン40mLに溶解し、トリエチルアミン0.9mLおよびジメチルアミノピリジン34mgを加え、室温にて15時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gおよび炭酸カリウム1.7gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.75gを淡黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.71-1.30 (10H, m), 1.46-2.02 (8H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.58-3.27 (12H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, dt, J=1.3, 6.6Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.2*

元素分析値: C₂₈H₃₈N₂O₄ · 0.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.10	8.06	5.94
計算値	70.71	8.26	5.89

[0079] 実施例21

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1.9gおよびp-トルエンスルホニルクロリド2.6gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2.0mLおよびジメチルアミノピリジン71mgを加え、室温にて19時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル4.1gおよび炭酸カリウム3.6gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3gを無色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.08-1.29 (12H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 2.55-2.80 (5H, m),

*0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, d, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 494 (M⁺)。

得られたエステル化合物0.75gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液2.3mLをメタノール40mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-オキソブタン酸0.09gを白色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.49-1.78 (14H, m), 2.38-3.28 (14H, m), 4.26 (2H, t, J=6.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=1.3Hz)。質量分析値 (m/z) 467 (M⁺)。

2.95 (1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.10-3.27 (3H, m), 3.39-3.59 (3H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.25-4.43 (3H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 482 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.3gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4.2mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-4-オキソブタン酸0.66gを白色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

55

1. 07-1. 30 (9H, m), 2. 20-2. 48 (2H, m), 2. 53-2. 86 (5H, m), 2. 97-3. 11 (1H, m), 3. 21 (3H, t, J=6. 6 Hz), 3. 37-3. 59 (3H, m), 4. 24 (2H, t, J=6. 6 Hz), 4. 35-4. 47 (1H, m), 6. 81 (2H, d, J=8. *

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 1.25H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	65. 37	7. 30	5. 77
計算値	65. 46	7. 71	5. 87

[0080] 実施例22

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2. 2gおよびp-トルエンスルホンクロリド2. 8gをジクロロメタン60mLに溶解し、トリエチルアミン2. 2mLおよびジメチルアミノピリジン79mgを加え、室温にて19時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル4. 5gおよび炭酸カリウム4. 0gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(N-メチル-シクロヘキシルアミノ)-4-オキソブタン酸エチルエステル0. 9gを無色油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm) 0. 96-1. 88 (18H, m), 2. 21-2. 41 (1H, m), 2. 54-2. 78 (6H, m), 2. 87-2. 98 (1H, m), 3. 08-3. 27 (3H, m), 4. 00-4. 18 (2H, m), 4. 24-4. 46 (2H, m), 6. 82 (2H, d, J*

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 07	8. 26	5. 78
計算値	70. 25	8. 08	6. 07

[0081] 実施例23

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール1. 9gおよびp-トルエンスルホンクロリド2. 5gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン3. 2mLおよびジメチルアミノピリジン70mgを加え、室温にて16時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル70mLに溶解し、4-ジシクロヘキシルアミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソ-3-ブタン酸エチルエステル4. 8gおよび炭酸カリウム3. 5gを加え、5時間還流した。反応液を濃

56

*6Hz), 7. 10 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 22 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 50 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz), 8. 42 (1H, d, J=2. 0 Hz), 質量分析値 (m/z) 454 (M⁺).

*8. 6 Hz), 7. 06 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 18 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 45 (1H, dd, J=1. 3, 7. 9 Hz), 8. 39 (1H, d, J=1. 3 Hz), 質量分析値 (m/z) 480 (M⁺).

得られたエステル化合物0. 9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液2. 9mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 12gを白色無定形固体として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm) 0. 81-1. 85 (15H, m), 2. 40-2. 82 (7H, m), 3. 03-3. 37 (4H, m), 4. 19-4. 46 (2H, m), 6. 82 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 09 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 46-7. 56 (1H, m), 8. 41 (1H, m), 質量分析値 (m/z) 452 (M⁺).

40 縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム)で精製し4-ジシクロヘキシルアミノ-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 6gを無色油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm) 1. 00-1. 88 (26H, m), 2. 22-2. 47 (2H, m), 2. 57-2. 78 (4H, m), 2. 87-2. 97 (1H, m), 3. 10-3. 45

(4H, m), 3.99-4.18 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0 Hz). 質量分析値 (m/z) 548 (M⁺).

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4.4mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト *

元素分析値: C₂₂H₂₄N₂O₄・0.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.64	8.59	5.22
計算値	72.56	8.56	5.29

[0082] 実施例24

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2.6gおよびp-トルエンスルホニルクロリド3.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン2.6mLおよびジメチルアミノピリジン100mgを加え15時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-(ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチル]6.0gおよび炭酸カリウム4.8gを加え、3時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム) で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.94gを淡黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.10-1.30 (8H, m), 1.41-1.52 (2H, m), 2.10-2.28 (1H, m), 2.37-2.77 (8H, m), 2.85-3.27 (6H, m), 3.41-3.70 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m), 6.08-6.26 (2H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0 Hz). 質量分析値 (m/z) 516 (M⁺).

元素分析値: C₃₂H₃₈N₂O₄・0.75H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.97	7.30	5.56
計算値	71.76	7.53	5.58

* (展開溶媒: クロロホルム) で精製し4-ジシクロヘキシルアミノ-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.90gを無色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.97-1.83 (24H, m), 2.45-2.77 (5H, m), 2.97-3.28 (5H, m), 4.28 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0 Hz). 質量分析値 (m/z) 520 (M⁺).

※8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0, 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0 Hz). 質量分析値 (m/z) 516 (M⁺).

得られたエステル化合物1.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5.9mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=100:0~98:2) で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.87gを白色無定型固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.13-1.53 (7H, m), 2.28-2.94 (10H, m), 3.00-3.41 (6H, m), 3.64 (1H, dd, J=8.6, 12.5 Hz), 4.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.03-6.28 (2H, m), 6.82 (2H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.06 (2H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 7.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0 Hz).

【0083】実施例25

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2.6gおよびp-トルエンスルホニルクロリド3.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン4.3mLおよびジメチルアミノピリジン100mgを加え15時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル50mLに溶解し、4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}.0^{2,5}])ウンデカ-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル5.9gおよび炭酸カリウム4.7gを加え、4.5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}.0^{2,5}])ウンデカ-4-イル)-2-[4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.9gを淡黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.13-1.75 (17H, m), 2.22-2.50 (3H, m), 3.55-3.83 (4H, m), 2.95 (1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3.13-3.62 (6H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.0*

元素分析値: C₃₆H₄₂N₂O₄ · 1.25H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.15	7.37	5.46
計算値	70.22	7.96	5.46

【0084】実施例26

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール2.6gおよびp-トルエンスルホニルクロリド3.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン4.3mLおよびジメチルアミノピリジン94mgを加え15時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル80mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル5.3gおよび炭酸カリウム4.7gを加え、5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.14gを無色油状物として得た。

*6 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z): 518 (M⁺)。得られたエステル化合物2.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.4mLをメタノール80mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~98:2)で精製し4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,4}.0^{2,5}])ウンデカ-4-イル)-2-[4-(2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ)フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.49gを白色無定型固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.14-1.68 (14H, m), 2.25-2.86 (7H, m), 3.03-3.67 (7H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.40 (1H, m)。質量分析値 (m/z): 490 (M⁺)。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

0.64-0.98 (7H, m), 1.09-1.32 (6H, m), 1.37-1.67 (2H, m), 1.73-2.10 (3H, m), 2.27-2.49 (2H, m), 2.57-2.79 (4H, m), 2.87-3.38 (5H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, d, J=7.9Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z): 480 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶

61

媒；クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.03gを白色無定型固体として得た。
 $270\text{MHz } ^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{, ppm)}$
 0.64-0.93 (7H, m), 1.18-1.60 (5H, m), 1.72-2.06 (3H, m), 2. *

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.43	8.10	5.92
計算値	70.25	8.08	6.07

【0085】実施例27

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール3.2gおよびp-トルエンスルホンクロリド4.2gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン5.3mLおよびジメチルアミノピリジン120mgを加え18時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル80mLに溶解し、4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル7.1gおよび炭酸カリウム5.8gを加え、4.5時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.2gを淡黄色油状物として得た。

$270\text{MHz } ^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{, ppm)}$
 1.07-1.55 (12H, m), 2.13-2.40 (2H, m), 2.45-2.82 (7H, m), 2.89-3.29 (6H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J=8.6, 12.5Hz), 4.00-4.17 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, *

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.14	7.69	5.63
計算値	71.07	7.71	5.72

【0086】実施例28

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール3.3gおよびp-トルエンスルホンクロリド4.4gをジクロロメタン100mLに溶解し、トリエチルアミン5.6mLおよびジメチルアミノピリジン120mgを加え17時間室温にて攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル80mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシフ

62

*30-2.77 (6H, m), 2.91-3.32 (5H, m), 4.30 (2H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.47-7.57 (1H, m), 8.37-8.45 (1H, m)。質量分析値 (m/z) 452 (M⁺)。 *

※d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 504 (M⁺)。 *

得られたエステル化合物2.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.3mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し4-(エンド-4-アザートリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.32gを白色無定型固体として得た。

$270\text{MHz } ^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{, ppm)}$
 0.82-1.54 (9H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.40-2.79 (7H, m), 2.98-3.40 (7H, m), 3.84 (1H, d, J=13.9Hz), 4.28 (2H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.19 (1H, d, J=7.9Hz), 7.47 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.40 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 476 (M⁺)。 *

フェニル]メチル-4-(シス-3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル6.8gおよび炭酸カリウム6.1gを加え、4時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メ

チル-4-(シス-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.9gを淡黄色油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.82-1.01 (6H, m), 1.18 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.11-2.35 (3H, m), 2.49-2.80 (4H, m), 2.88-3.27 (6H, m), 3.34-3.58 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。質量分析値 (m/z) 466 (M^+)。

得られたエステル化合物1.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.2mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3.5時間撹拌した。反応液を濃縮後、残*

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.54	7.94	6.19
計算値	69.77	7.88	6.26

[0087] 実施例29

フェネチルブロミド1.85gをアセトニトリル50mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.59gおよび炭酸カリウム1.38gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.34gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.18 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30-1.64 (8H, m), 2.06-2.30 (3H, m), 2.52-2.82 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J=6.6, 13.9\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.12-3.47 (4H, m), 4.02-4.20 (4H, m), 6.81*

元素分析値: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	74.35	7.68	3.28
計算値	74.45	7.64	3.22

[0088] 実施例30

2-シクロヘキシルエタノール0.71gおよびp-tert

* 塩を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム) で精製し2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニルメチル]-4-(シス-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル)-4-オキソブタン酸0.36gを淡黄色無定型固体として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.81-1.02 (6H, m), 1.18-1.32 (3H, m), 2.10-2.95 (8H, m), 3.03-3.32 (6H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 4.21-4.33 (2H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43-7.52 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m)。質量分析値 (m/z) 438 (M^+)。

※ (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18-7.38 (5H, m)。質量分析値 (m/z) 463 (M^+)。

得られたエステル化合物2.15gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-フェニルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸1.50gを得た。融点100~102℃。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm)
1.19-1.62 (8H, m), 2.00-2.30 (3H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.59-3.48 (9H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.16-7.40 (5H, m), 12.09 (1H, brs)。質量分析値 (m/z) 435 (M^+)。

ルエンシルホニルクロリド1.14gをジクロロメタン15mLに溶解し、トリエチルアミン0.98mLを加

え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80gおよび炭酸カリウム1.04gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し2-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル]メチル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.34gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.86-1.06 (2H, m), 1.12-1.82 (22H, m), 2.07-2.32 (3H, m), 2.50-2.82 (2H, m), 2.95 (1H, d, $J=6.6, 13.9\text{Hz}$), 3.08-3.47 (5H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (2H, *

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	73.55	9.08	3.14
計算値	73.43	8.90	3.17

[0089] 実施例31

p-トリフルオロメチルフェニル)エチルエステル3.62gをアセトニトリル60mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル3.78gおよび炭酸カリウム1.45gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.34gを油状物として得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
1.18 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30-1.64 (8H, m), 2.06-2.31 (3H, m), 2.52-2.80 (2H, m), 2.94 (1H, dd, $J=6.6, 13.2\text{Hz}$), 3.07-3.45 (7H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2*

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6$ として

* d, $J=8.6\text{Hz}$). 質量分析値 (m/z) 469 (M^+).

得られたエステル化合物1.50gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-シクロヘキシルエトキシ)フェニル]メチルブタン酸1.19gを得た。融点114~116°C.

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)
0.86-1.05 (2H, m), 1.10-1.83 (19H, m), 2.07-2.29 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J=5.5, 9.9\text{Hz}$), 3.00-3.49 (5H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.60 (1H, brs). 質量分析値 (m/z) 441 (M^+).

* H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$). 質量分析値 (m/z) 531 (M^+).

得られたエステル化合物2.2gをメタノール60mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ)フェニル]メチルブタン酸1.46gを得た。融点120~122°C.

270MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, ppm)
1.14-1.59 (8H, m), 1.97-2.30 (3H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.59-3.00 (3H, m), 3.07-3.45 (6H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 12.10 (1H, brs). 質量分析値 (m/z) 503 (M^+).

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.68	6.49	2.76
計算値	66.79	6.41	2.78

【0090】実施例32

4-トリフルオロメチルベンジルブロミド0.93mLをアセトニトリル30mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80gおよび炭酸カリウム1.38gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%塩酸および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.33gを油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.11-1.21 (3H, m), 1.29-1.62 (8H, m), 2.08-2.33 (3H, m), 2.53-2.82 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=5.6, 13.9Hz), 3.10-3.46 (5H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.5*

元素分析値: C₂₇H₂₈F₆NO₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.07	6.17	2.89
計算値	66.25	6.18	2.86

【0091】実施例33

p-トルエンスルホン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピルエステル3.5gをアセトニトリル60mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.87gおよび炭酸カリウム1.66gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロボキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル2.68gを油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.18 (3H, t, J=7.9Hz), 1.30-1.65 (8H, m), 2.05-2.33 (5H, m), 2.52-3.00 (5H, m), 3.11-3.48 (5H, m), 3.93 (2H, q, J=8.5

*4 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz)。質量分析値 (m/z) 517 (M⁺)。

得られたエステル化合物2.23gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシ]フェニル]メチルブタン酸1.65gを得た。融点125~126℃。

270MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 1.20-1.61 (8H, m), 2.00-2.31 (3H, m), 2.41-3.00 (4H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 5.19 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.66 (2H, d, J=7.9Hz), 7.76 (2H, d, J=7.9Hz), 12.10 (1H, brs)。質量分析値 (m/z) 489 (M⁺)。

6Hz), 4.10 (2H, q, J=7.9Hz), 6.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9Hz), 7.54 (2H, d, J=7.9Hz)。質量分析値 (m/z) 545 (M⁺)。

得られたエステル化合物2.58gをメタノール87mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液8.7mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロボキシ]フェニル]メチルブタン酸2.20gを得た。融点124~125℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.20-1.66 (8H, m), 2.03-2.30 (5H, m), 2.38-2.56 (2H, m), 2.64-3.50 (8H, m), 3.93 (2H, q, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=7.9H

2), 7.09 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.54 (2H, d, J=7.9 Hz), 12.10 (1H, brs). *

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.34	6.72	2.73
計算値	67.30	6.62	2.71

[0092] 実施例34

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.55gをエタノール50mLに溶解し、10%パラジウム-炭素1gの存在下、室温にて3気圧の水素下で攪拌した。触媒を濾去後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=7:3）で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.38gを黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.14-1.20 (3H, m), 1.25-1.66 (8H, m), 2.04-2.30 (3H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.93 (1H, dd, J=6.6, 13.9 Hz), 3.08-3.50 (5H, m), 4.03-4.16 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.51 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.51 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.0*

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₄ · 1/4 H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.92	7.25	5.89
計算値	72.70	7.26	5.89

[0093] 実施例35

2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エタノール1.50gおよびp-トルエンスルホンクロリド1.54gをジクロロメタン40mLに溶解し、トリエチルアミン1.24mLを加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.21gおよび炭酸カリウム1.28gを加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.90gを油状物として得た。

*質量分析値 (m/z) 517 (M⁺)。元素分析値: C₃₂H₃₄F₂NO₄として

*0-7.29 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.9 Hz)。

10 得られた化合物1.1gをメタノール45mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4.5mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.96g得た。融点126~128℃。

270MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1.15-1.60 (8H, m), 1.96-2.28 (3H, m), 2.37-3.45 (8H, m), 4.25 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.55 (2H, t, J=5.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.95-7.18 (4H, m), 7.41 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.6 Hz), 12.06 (1H, brs)。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.13-1.62 (11H, m), 2.07-2.31 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.50-2.82 (2H, m), 2.89-3.00 (3H, m), 3.08-3.45 (5H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.93-8.03 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 544 (M⁺)。

40 得られたエステル化合物1.9gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.4mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニ

71

ル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] メチル-4-オキソブタン酸 1.36 g を得た。融点 118~120°C。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.23-1.62 (11H, m), 2.06-2.26 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.52 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = *

元素分析値: C₂₁H₂₆N₂O₅ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.93	7.14	5.42
計算値	72.07	7.02	5.42

[0094] 実施例36

2-ピリジンエタノール 0.74 g および p-トルエンスルホンクロリド 1.24 g をジクロロメタン 30 mL に溶解し、トリエチルアミン 1.7 mL を加え室温にて一夜放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をアセトニトリル 30 mL に溶解し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.80 g および炭酸カリウム 1.04 g を加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し 4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸エチルエステル 0.60 g を油状物として得た。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.12-1.64 (11H, m), 2.07-2.32 (3H, m), 2.52-2.81 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J = 6.6, 13.2 Hz), 3.08-3.44 (7H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz) *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₅ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.27	7.45	6.42
計算値	71.53	7.39	6.42

[0095] 原料製造例8

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.80 g を DMF 10 mL に溶解し、水酸化ナトリウム (60% 鉱油含有) 0.22 g を室温にて加え 30 分攪拌した。反応液を 0°C に冷却し、メタンスルホン酸 2-(N-メチル-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エチルエステル 1.52 g を加え、80°C にて一夜攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を 5% クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去

72

* 9.2, 11.9 Hz), 2.87-3.48 (8H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32-7.47 (3H, m), 7.94-7.99 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 517 (M⁺)。

H (%) N (%)

7.14 5.42

7.02 5.42

* 2), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10-7.29 (2H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 3.6 Hz)。質量分析値 (m/z) 464 (M⁺)。

得られたエステル化合物 0.60 g をメタノール 30 mL に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 2.6 mL を加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(2-ピリジル)エトキシ]フェニル]メチルブタン酸 0.34 g を得た。融点 105~106°C。

270 MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.23-1.64 (8H, m), 2.06-2.27 (3H, m), 2.36-2.52 (2H, m), 2.63-2.79 (1H, m), 2.89-3.47 (8H, m), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13-7.32 (2H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 4.6 Hz)。質量分析値 (m/z) 436 (M⁺)。

40 し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 100:1) で精製し 4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.22 g を油状物として得た。得られた化合物 1.7 g を 4N 塩酸-ジオキサン溶液 10 mL に溶解し、5 時間室温にて放置した。反応液を濃縮後、エーテルを加えて良く振り混ぜ、溶媒を留去した。この操作を 4 回繰り返し 4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メ

チルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル-4-オキソ
ブタン酸エチルエステル塩酸塩 1.35 g を得た。

[0096] 実施例 37

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)
-2-[4-[2-(メチルアミノ) エトキシ] フェニ
ル] メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩
1.35 g、2-クロロベンズオキサゾール 0.34 mL、
およびトリエチルアミン 1.3 mL を THF 20 mL
に加え、一夜室温にて攪拌した。析出する結晶を遠
心し、母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
(展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 50:1) で
精製し 4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-
イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベン
ズオキサゾリル) アミノ) エトキシ] フェニル] メチ
ル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.58 g を油
状物として得た。

270 MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-
1.64 (8H, m), 2.06-2.31 (3H,
m), 2.52-2.80 (2H, m), 2.94 (1
H, dd, J=6.6, 13.2 Hz), 3.07-
3.46 (8H, m), 3.94 (2H, q, J=5.
3 Hz), 4.03-4.16 (2H, m), 4.24
(2H, q, J=5.3 Hz), 6.77-6.81 *

元素分析値: C₂₈H₃₅N₃O₅ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.46	7.06	8.21
計算値	68.89	6.98	8.31

[0097] 実施例 38

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)
-2-[4-[2-(メチルアミノ) エトキシ] フェニ
ル] メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩
1.8 g、2-クロロピリジン 2.5 g を 120°C にて
一夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマト (展
開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3) で精製し 4-
(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-
-オキソ-2-[4-[2-(N-メチル-2-ピリジ
ルアミノ) エトキシ] フェニル] メチルブタン酸エチル
エステル 1.58 g を油状物として得た。

270 MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29-
1.65 (8H, m), 2.07-2.33 (3H,
m), 2.51-2.80 (2H, m), 2.94 (1
H, dd, J=6.6, 13.9 Hz), 3.96 (2
H, q, J=5.9 Hz), 4.03-4.18 (4
H, m), 6.80 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40-
7.49 (1H, m), 8.11-8.16 (1H,
m), 質量分析値 (m/z) 493 (M⁺).

得られたエステル化合物 0.55 g をメタノール 20 mL

* (2H, m), 6.95-7.25 (5H, m), 7.
35 (1H, d, J=7.9 Hz), 質量分析値 (m/
z) 533 (M⁺).

得られたエステル化合物 1.5 g をメタノール 40 mL
に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 4.2 mL を加
えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解
し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢
酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾
燥した。溶媒を留去し、4-(シス-ヘキサヒドロイソ
インドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチ
ル-N-(2-ベンズオキサゾリル) アミノ) エトキ
シ] フェニル] メチル-4-オキソブタン酸 1.13 g
を得た。融点 150~152°C。

270 MHz ^1H -NMR (DMSO-d₆, ppm)
1.19-1.60 (8H, m), 2.00-
2.27 (3H, m), 2.37-2.52 (2H,
m), 2.60-2.98 (3H, m), 3.05-
3.30 (6H, m), 3.88 (2H, q, J=5.
3 Hz), 4.22 (2H, q, J=5.3 Hz),
6.84 (2H, t, J=8.6 Hz), 6.92-
7.15 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=7.
3 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.9 Hz), 1
2.10 (1H, br s).

L に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 を加え
て、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水
に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状
物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム
クロマト (展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 2
5:1) で精製し 4-(シス-ヘキサヒドロイソインド
リン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-(N
-メチル-N-(2-ピリジル) アミノ) エトキシ] フェ
ニル] メチルブタン酸 100 mg を得た。融点 117
~120°C。

270 MHz ^1H -NMR (DMSO-d₆, ppm)
1.20-1.60 (8H, m), 2.00-2.2
8 (3H, m), 2.38-2.52 (1H, m),
2.66-2.98 (3H, m), 3.07 (3H,
s), 3.09-3.36 (5H, m), 3.89 (2
H, q, J=5.9 Hz), 4.10 (2H, q, J=
5.9 Hz), 6.55-6.65 (2H, m), 6.
84 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.07 (1H,
d, J=8.6 Hz), 7.45-7.52 (1H,
m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 5.3 H
z), 12.10 (1H, br s).

元素分析値: $C_{27}H_{33}N_2O_7 \cdot 1/4 H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.18	7.65	8.87
計算値	68.98	7.61	8.94

【0098】実施例39

4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩 1.0g、ペラルゴン酸0.35g、およびトリエチルアミン1.2mLをDMF 10mL溶解し、0℃にてBOP試薬1.07gを加え、一夜室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル0.61gを油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm) 0.87 (3H, t, J=6.6Hz), 1.12-1.70 (23H, m), 2.10-2.47 (5H, m), 2.52-2.83 (2H, m), 2.87-3.00 (1H, m), 3.10-3.44 (8H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.00-4.17 (4H, m), 6.72-6.82 (2H, *

元素分析値: $C_{27}H_{33}N_2O_7 \cdot 1/4 H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.94	9.23	5.17
計算値	69.83	9.17	5.25

【0099】実施例40

2-(5-エチル-2-ピリジル)エタノール0.91g、p-トルエンスルホンクロリド1.25g、およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.09gを得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm) 1.20-1.67 (14H, m), 2.13-2.3

*m), 7.01-7.12 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 533 (M⁺)。

得られたエステル化合物0.60gをメタノール15mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液1.5mLを加えて、一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.41gを得た。融点82~85℃。

270MHz 1H -NMR (DMSO-d₆, ppm) 0.85 (3H, t, J=6.6Hz), 1.10-1.60 (20H, m), 2.00-2.55 (6H, m), 2.60-3.45 (10H, m), 3.51-3.71 (2H, m), 3.95-4.12 (4H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 12.10 (1H, brs)。

5 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.9Hz), 3.23 (2H, t, J=6.6Hz), 3.36-3.58 (6H, m), 4.24 (2H, q, J=7.3Hz), 4.36 (2H, d, J=6.6Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.18 (1H, d, J=7.9Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 490 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.08gをメタノール30mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3.3mLを加えて、4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-2-[4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸

0.80gを得た。融点150~151°C。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.25 (3H, t, J=7.9Hz), 1.28-1.68 (8H, m), 2.14-2.36 (2H, m), 2.65 (2H, q, J=7.9Hz), 3.27 (2H, t, J=6.6Hz), 3.31-3.56 (6H, m), 4.38 (2H, q, J=6.6Hz) *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₄として

	C (%)
実測値	72.49
計算値	72.70

[0100] 実施例41

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[2-(1-インドリル)エトキシ]フェニル-3-ブテン酸6.5g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2.67g, およびトリエチルアミン6.9mLをDMF65mLに溶解し, 0°CにてBOP試薬7.66gを加え室温にて一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し, 有機層を5%クエン酸水溶液, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, および食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル4.31gを得た。融点131~132°C。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.25-1.70 (11H, m), 2.04-2.38 (2H, m), 2.30-2.59 (6H, m), 4.17-4.33 (4H, m), 4.53 (2H, t, J=5.9Hz), 6.51 (1H, d, J=2.6Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₄として

	C (%)
実測値	73.41
計算値	73.70

[0101] 実施例42

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸10g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩4.1gおよびトリエチルアミン6.4mLをDMF200mLに溶解し, BOP試薬11.2gを0°Cにて加えた。同温で3時間攪拌した後, 反応液を酢酸エチルと水に分配し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=3:2) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エ

*2), 4.38 (2H, d, J=6.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.84 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=2.0Hz)。質量分析値 (m/z) 490 (M⁺)。

	H (%)	N (%)
実測値	7.36	5.97
計算値	7.41	6.06

*7.05-7.46 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=7.9Hz) 7.83 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 500 (M⁺)。

得られた化合物0.73gをエタノール20mLに溶解し, 2N水酸化カリウム水溶液1.5mLを加えて, 一夜還流した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し, 水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(1-インドリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.53gを得た。融点154~156°C。

270MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)
1.22-1.69 (8H, m), 2.07-2.33 (2H, m), 3.14-3.57 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=5.3Hz), 4.57 (2H, t, J=5.3Hz), 6.44 (1H, d, J=3.3Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.65 (1H, s), 12.30 (1H, brs)。

	H (%)	N (%)
実測値	6.82	5.87
計算値	6.83	5.93

トキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル10.2gをアモルファスとして得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.18-1.70 (11H, m), 1.93-2.45 (7H, m), 2.98 (2H, t, J=6.6Hz), 3.35-3.61 (4H, m), 3.69 (2H, q, J=7.3Hz), 4.17-4.33 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, s), 7.92-8.06 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 542 (M⁺)。

得られたエステル化合物10gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液55mLをメタノール300mLに溶解し, 60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を

水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル）エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸5.7gを得た。融点118～120℃

元素分析値：C₂₈H₂₈N₂O₅として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.15	6.67	5.33
計算値	72.35	6.66	5.44

【0102】実施例43

（E）-3-エトキシカルボニル-4-〔4-（4-フルオロベンジルオキシ）フェニル〕-3-ブテン酸7.5g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩3.0gおよびトリエチルアミン5.1mLをDMF100mLに溶解し、BOP試薬9.0gを氷冷下にて加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサノール：酢酸エチル＝2：1）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-（4-フルオロベンジルオキシ）ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸エチルエステル6.5gを淡黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.25-1.70 (11H, m), 2.13-2.38 (2H, m), 3.36-3.72 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=6.6Hz), 5.03 (2H, s), 6.90-7.13 (4H, m), 7.33*

元素分析値：C₂₈H₂₈NO₅Fとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.73	6.45	3.10
計算値	71.38	6.45	3.20

【0103】実施例44

p-トルエンスルホン酸 2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチルエステル2.06gをアセトニトリル30mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサノール：酢酸エチル＝1：1）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-（4-トリフルオロメチル

*270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.69 (8H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.53 (6H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.48 (3H, m), 7.82 (1H, s), 7.93-8.01 (2H, m), 質量分析値 (m/z) 515 (FA

*10 B⁺)。

*-7.49 (4H, m), 7.86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 464 (M⁺)。

得られたエステル化合物6.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液21mLをメタノール100mLに溶解し、60℃で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する結晶を濾取し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-（4-フルオロベンジルオキシ）ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸3.8gを白色粉末結晶として得た。融点160～162℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.31-1.70 (8H, m), 2.16-2.38 (2H, m), 3.30-3.58 (6H, m), 5.04 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.45 (4H, m), 7.88 (1H, s)。

フェニル）エトキシ〕ベンジリデン〕ブタン酸エチルエステル1.79gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.26 (3H, t, J=7.3Hz), 1.23-1.70 (8H, m), 2.13-2.37 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=6.6Hz), 3.34-3.60 (6H, m), 4.16-4.30 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, d, J=7.9Hz), 7.42 (2H, d, J=7.9Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.85 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 529 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.79gをメタノール50m

Lに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.0mLを加えて、60℃で4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）にて精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エトキシ〕ベンジリデン〕ブタン酸1.22gを得た。融点158~1*10

元素分析値：C₂₈H₂₈F₆NO₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.32	5.97	2.74
計算値	67.05	6.03	2.79

[0104] 実施例45

（E）-3-エトキシカルボニル-4-〔2-（1-インドリル）エトキシ〕フェニル-3-ブテン酸3.5g、4-第3級ブチルピペリジン塩酸塩1.58g、およびトリエチルアミン2.5mLをDMF30mLに溶解し、0℃にてBOP試薬3.93gを加え一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し（E）-4-（4-第3級ブチルピペリジン-1-イル）-2-〔4-〔2-（1-インドリル）エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸エチルエステル2.8gを黄色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.87 (9H, s), 1.05-1.27 (3H, m), 1.31 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.78 (2H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.87-3.05 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.86-4.00 (1H, m), 4.20-4.29 (4H, m), 4.52 (2H, t, J=5.3Hz), 4.62-4.78 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=3.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08-7.27 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.81 (1*40

元素分析値：C₃₆H₃₈N₂O₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	73.74	7.27	5.79
計算値	73.74	7.24	5.73

[0105] 実施例46

4-トリフルオロメチルベンジルブロミド0.85mLをアセトニトリル30mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを

*59℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.30-1.70 (8H, m), 2.12-2.37 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=6.6Hz), 3.28-3.57 (6H, m), 4.19 (2H, t, J=6.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=7.9Hz), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, br s)。

*H, s)。質量分析値 (m/z) 516 (M⁺)。

得られたエステル化合物2.7gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.8mLを加えて、60℃で5時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し（E）-4-（4-第3級ブチルピペリジン-1-イル）-2-〔4-〔2-（1-インドリル）エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸0.73g得た。融点169~170℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.87 (9H, s), 1.10-1.30 (3H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.87-3.03 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.82-3.96 (1H, m), 4.27 (2H, t, J=5.9Hz), 4.52 (2H, t, J=5.9Hz), 4.63-4.78 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=3.3Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=7.9Hz), 7.83 (1H, s), 9.11 (1H, br s)。

加え、一晚還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=7：3）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-（4-トリフル

オロメチルフェニル)メトキシベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.89gを得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (11H, m), 2. 14-2.37 (2H, m), 3. 35-3.62 (6H, m), 4. 25 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5. 14 (2H, s), 6. 95 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 46 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 65 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 86 (1H, s), 質量分析値 (m/z) 529 (M^+).

得られたエステル化合物1.89gをメタノール50mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.5mLを加えて、60℃で3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウム

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_4$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.11	5.66	2.95
計算値	66.52	5.79	2.87

[0106] 実施例47

4-メトキシフェニルアルコール0.91g, p-トルエンスルホンクロリド1.25g, およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン30mLに溶解し、一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.4gを得た。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (11H, m), 2. 15-2.39 (2H, m), 3. 04 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3. 36-3.60 (6H, m), 3. 80 (3H, s), 4. 14 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4. 25 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 6. 86 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6. 88 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 20 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$) ※

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.37	7.07	3.12
計算値	72.55	7.18	3.02

[0107] 原料製造例9

キウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)メトキシベンジリデン]ブタン酸1.59gを得た。融点163~164℃。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (8H, m), 2. 13-2.36 (2H, m), 3. 30-3.57 (6H, m), 5. 14 (2H, s), 6. 96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 38 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 65 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7. 88 (1H, s), 8. 10 (1H, br s), 質量分析値 (m/z) 487 (M^+).

※2), 7. 41 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 85 (1H, s), 質量分析値 (m/z) 491 (M^+).

得られたエステル化合物2.4gをメタノール80mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液7.8mLを加えて、60℃で4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.40gを得た。融点141~142℃。

270MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (8H, m), 2. 15-2.37 (2H, m), 3. 04 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3. 30-3.56 (6H, m), 3. 79 (3H, s), 4. 14 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6. 86 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6. 89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 35 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 87 (1H, s), 9. 10. (1H, br s).

50 エタノール20mLに金属ナトリウム0.42gを溶解

した後、こはく酸ジエチル3.1mLおよび4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド3.4gを加え、一夜還流した。反応液をクエン酸水溶液に注ぎ、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=100:0~99:1)で精製し、(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸4.3gを褐色油状物として得た。得られたカルボン酸4.3gをシス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.9gおよびトリエチルアミン2.9mLをDMF100mLに溶解し、BOP試薬5.1gを氷冷下にて加えた。同温度で4時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-第3級ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル5.1gを油状物として得た。得られたエステル化合物5.1gを4N塩酸-ジオキサラン溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩4.4gを褐色無定形晶として得た。

[0108]実施例48

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.2gおよびトリエチルアミン1.5mLをTHF20mLに溶解し、2-クロロベンズオキサゾール0.74gのTHF溶液(20mL)を0℃にて加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、室温に昇温し、3時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣*

元素分析値: $C_{22}H_{27}N_3O_5$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.00	6.66	8.33
計算値	69.17	6.66	8.34

[0109]実施例49

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸5.1g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2.4gおよびトリエチルアミン3.6mLをDMF100mLに溶解し、BOP試薬6.5gを氷冷下にて加えた。同温度で5時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を水

10 *をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、(E)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.5gを淡黄色油状物として得た。
270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.23-1.68 (11H, m), 2.14-2.38 (2H, m), 3.32-3.60 (9H, m), 3.95 (2H, t, J=5.3Hz), 4.18-4.32 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00 (1H, dt, J=1.3, 7.9Hz), 7.16 (1H, dt, J=1.3, 7.9Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.35 (1H, d, J=7.9Hz), 7.44 (1H, dt, J=7.9Hz), 7.84 (1H, s). 質量分析値 (m/z) 531 (M⁺).

得られたエステル化合物1.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液4.2mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶し、(E)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ベンズオキサゾリル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.44gを白色粉末結晶として得た。融点190~192℃。

30 270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.27-1.68 (8H, m), 2.14-2.34 (2H, m), 3.23-3.54 (9H, m), 3.96 (2H, t, J=5.3Hz), 4.29 (2H, t), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.01 (1H, dt, J=1.3, 7.9Hz), 7.16 (1H, dt, J=1.3, 7.9Hz), 7.22-7.38 (4H, m), 7.81 (1H, s).

および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル6.7gを得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1. 22-1. 70 (1H, m), 2. 14-2. 37 (2H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 35-3. 59 (6H, m), 3. 98 (2H, t, J=5. 3Hz), 4. 17-4. 30 (4H, m), 6. 48-6. 58 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 35-7. 49 (3H, m), 7. 85 (1H, s), 8. 15 (1H, dd, J=1. 3, 4, 6Hz)。質量分析値 (m/z) 491 (M⁺)。

得られたエステル化合物2. 5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液15. 2mLをメタノール100mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解した。クエン酸で酸性とした後、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エ

元素分析値: C₂₂H₂₂N₂O₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 56	7. 19	8. 88
計算値	69. 95	7. 18	9. 06

[0110] 実施例50

3, 4-ジメトキシフェネチルアルコール1. 13g, p-トルエンスルホンクロリド1. 25g, およびトリエチルアミン1. 7mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 79g, 炭酸カリウム1. 38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=6: 4)により精製し(E)-2-[4-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1. 37gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 30-1. 70 (1H, m), 2. 13-2. 38 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 35-3. 61 (6H, m), 3. 86 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 06-4. 20 (4H, m), 6. 76-6. 85 (3H, m), 6. ※

元素分析値: C₂₂H₂₂N₂O₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 52	7. 26	2. 84
計算値	70. 57	7. 15	2. 84

[0111] 実施例51

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキ

*チル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1. 5gを淡黄色粉末結晶として得た。融点171~173℃。
270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 21-1. 69 (8H, m), 2. 13-2. 36 (2H, m), 3. 14 (3H, s), 3. 26-3. 58 (6H, m), 3. 99 (2H, t, J=5. 9Hz), 4. 21 (2H, t, J=5. 9Hz), 6. 48-6. 62 (2H, m), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 32 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 46 (1H, dt, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 11-8. 21 (1H, m)。

20×89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 86 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 492 (M+1⁺)。

得られたエステル化合物1. 37gをメタノール40mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液3. 9mLを加えて、4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒: クロロホルム: メタノール=25: 1)で精製し(E)-2-[4-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0. 97gを得た。融点142~143℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1. 30-1. 70 (8H, m), 2. 15-2. 38 (2H, m), 3. 05 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 30-3. 62 (6H, m), 3. 87 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 17 (2H, t, J=7. 3Hz), 6. 82 (3H, s), 6. 89 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 33 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 85 (1H, s), 9. 10. (1H, brs)。

シ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2. 2gおよびトリエチルアミン1. 5mLをTHF20mLに溶解し、2-クロロベンズチアゾール

0.81gのTHF溶液(20mL)を0℃にて加えた。3時間還流した。反応液を濃縮し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンズチアゾリル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル0.66gを褐色油状物として得た。得られたエステル化合物0.66gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.6mLをメタノール20mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶

元素分析値: $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.86	6.47	7.78
計算値	67.03	6.40	8.09

[0112] 実施例52

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.3g、ペラルゴン酸0.81gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.59gを淡黄色油状物として得た。得られたエステル化合物1.59gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間*

元素分析値: $C_{31}H_{39}N_3O_4$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.68	8.57	5.38
計算値	70.69	8.80	5.32

[0113] 実施例53

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシナフタレン-2-イルメチレン]-3-ブテン酸3.0g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.31g、およびトリエチルアミン2.3mLをDMF15mLに溶解し、0℃にてBOP試薬3.57gを加え、一夜攪拌した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=7:40

*晶し。(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ベンズチアゾリル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.35gを淡黄色粉末結晶として得た。融点134~136℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.22-1.68 (8H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 3.30 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=5.3Hz), 4.31 (2H, t, J=5.3Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (1H, t, J=7.9Hz), 7.23-7.38 (3H, m), 7.58 (2H, t, J=9.2Hz), 7.84 (1H, s)。

※攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し。(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ノナノイルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.76gを淡黄色粉末結晶として得た。融点90~92℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
0.87 (3H, t, J=6.6Hz), 1.18-1.74 (22H, m), 2.14-2.47 (4H, m), 3.15 (2H, s), 3.31-3.57 (5H, s), 3.75 (2H, t, J=5.3Hz), 4.15 (2H, t, J=5.3Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (1H, s)。

3)により精製し(E)-2-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシナフタレン-2-イルメチレン]-4-(シス-ヘキサインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステルを1.7g得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.30-1.70 (11H, m), 2.13-2.38 (2H, m), 3.25-3.67 (6H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3Hz), 5.26 (2H, s), 7.04-7.39 (5H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 7.67-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.03 (1H, m)。

91

得られたエステル化合物1.7gをメタノール50mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液5.0mLを加えて、65℃にて4時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルで結晶化し(E)-2-[6-(2-フルオロフェニル)メトキシナフタレン-2-イルメチレン]-4-(シス-*

元素分析値: $C_{26}H_{20}FNO_4 \cdot 1/2 H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.77	6.14	2.76
計算値	72.56	6.29	2.82

【0114】実施例54

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.3g、2,3-ジメトキシ安息香酸0.93gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2,3-ジメトキシベンゾイル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.75gを淡黄色油状物として得た。得られたエステル化合物1.75gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.1mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応※30

元素分析値: $C_{34}H_{34}N_2O_8$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.37	7.21	4.75
計算値	67.62	6.96	5.09

【0115】実施例55

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチル塩酸塩2.3g、ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸0.91gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で5時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0gを淡黄色無定形固体として得た。得られたエ

92

*ヘキサインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸

1.11gを得た。融点188~189℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.04-2.32 (2H, m), 3.15-3.60 (6H, m), 5.26 (2H, s), 7.05-7.45 (6H, m), 7.48-7.60 (1H, m), 7.65-7.78 (3H, m), 8.00 (1H, m).

※液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-(2,3-ジメトキシベンゾイル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.1gを白色無定形固体として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.20-1.70 (8H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.29-3.57 (4H, m), 3.80-4.06 (8H, m), 4.30 (2H, t, J=5.3Hz), 6.73-6.98 (4H, m), 7.08 (1H, t, J=7.9Hz), 7.24-7.39 (2H, m), 7.82-7.89 (1H, m).

ステル化合物1.0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5.2mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボニルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.62gを淡黄色粉末結晶として得た。融点105~107℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.31-1.70 (8H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 3.20-3.57 (9H, m), 3.98 (2H, t, J=5.3Hz), 4.18-4.3

9 (2H, m), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.47 (4H, m), 7.55 (1H, s).

元素分析値: C₂₂H₂₂N₂O₄Sとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.68	6.29	4.92
計算値	68.11	6.27	5.12

[0116] 実施例56

p-トリエンシルホン酸 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピルエステル2.15gをアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晚還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=7：3）により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロボキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチル

2.17gを得た。
270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.30-1.70 (11H, m), 2.06-2.37 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.35-3.62 (6H, m), 3.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.25 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (2H, s), 7.86 (1H, s).

元素分析値: C₂₂H₂₂F₃NO₄・0.25H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.91	6.19	2.67
計算値	66.97	6.30	2.69

[0117] 実施例57

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチル塩酸塩2.3gおよびトリエチルアミン2.1mLをTHF30mLに溶解し、ベンゾイルクロリド0.59mLを室温にて加えた。同温で3時間撹拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム）で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-ベンゾイルアミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.1gを褐色油状物として得た。得られたエステル化合物2.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液12.2mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を

*H, s), 7.75-7.91 (3H, m).

※d, J=7.9 Hz), 7.86 (1H, s). 質量分析値 (m/z) 543 (M⁺).

得られたエステル化合物2.15gをメタノール60mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液6.0mLを加えて、60℃で5時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロボキシ]ベンジリデン]ブタン酸1.56gを得た。融点179~180℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.03-2.36 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30-3.56 (6H, m), 3.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, brs).

濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-ベンゾイルアミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.17gを淡黄色粉末結晶として得た。融点124~126℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.71 (8H, m), 2.17-2.39 (2H, m), 3.07-3.23 (4H, brs), 4.30-4.58 (5H, m), 3.88-4.01 (2H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 6.89-7.00 (2H, m), 7.31-7.49 (7H, m), 7.85 (1H, s).

元素分析値: $C_{22}H_{18}N_2O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.73	6.90	5.59
計算値	71.00	6.99	5.71

【0118】実施例58

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.3gおよびトリエチルアミン2.1mLをTHF30mLに溶解し、シクロヘキサノイルクロリド0.68mLを室温にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム）で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-シクロヘキサノイルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.1gを褐色油状物として得た。得られたエステル化合物2.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液12.0mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間*

元素分析値: $C_{22}H_{18}N_2O_3$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.10	7.99	5.51
計算値	70.13	8.12	5.64

【0119】実施例59

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、4-第3級ブチルピペリジン塩酸塩0.67gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0℃にて加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~99.5:0.5）で精製し(E)-4-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを黄色無定形固体として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 0.87 (9H, s), 1.12-1.28 (3H, m), 1.32 (3H, t, J=7.3Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.57 (1H, m), 2.98 (3H, t, J=6.6Hz), 3.52 (2H, s), 3.92-4.03 (1H, m), 4.21-4.31 (4H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 6.89

*攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-N-シクロヘキサノイルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.31gを白色粉末結晶として得た。融点129~131℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1.18-1.88 (18H, m), 2.17-2.39 (2H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.29-3.58 (7H, m), 3.74 (2H, t, J=5.3Hz), 4.14 (2H, t, J=5.3Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, s)。

(2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.94-8.02 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 558 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液7.5mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、(E)-4-(4-第3級ブチルピペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.85gを淡黄色粉末結晶として得た。融点150~154℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 0.87 (9H, s), 1.11-1.29 (3H, m), 1.67-1.80 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.46-2.58 (1H, m), 2.99 (3H, t, J=6.6Hz), 3.53 (2H, s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 4.67-4.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.9

3-8.01 (2H, m).

元素分析値: $C_{22}H_{24}N_2O_4$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.23	7.19	5.06
計算値	72.43	7.22	5.28

【0120】実施例60

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸 1.5g、4-イソプロピルビペリジン塩酸塩 0.62g およびトリエチルアミン 0.96mL を DMF 30mL に溶解し、BOP 試薬 1.68g を 0℃ にて加えた。室温で 3.5 時間保持した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~99.5:0.5）で精製し、(E)-4-(4-イソプロピルビペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.0g を黄色油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.09-1.37 (6H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.98 (3H, t, J=6.6Hz), 3.52 (2H, s), 3.87-3.99 (1H, m), 4.17-4.30 (4H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36-7.47*

元素分析値: $C_{31}H_{38}N_2O_6 \cdot 0.75H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.21	6.82	5.01
計算値	70.23	7.13	5.28

【0121】実施例61

p-トルエンスルホン酸 3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピルエステル 2.30g をアセトニトリル 30mL に溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.79g、炭酸カリウム 2.07g を加え、一夜還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）により精製し、(E)-2-[4-[3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル 2.62g を得た。

* (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.91-8.01 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 544 (M⁺)。

得られたエステル化合物 1.0g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 5.5mL をメタノール 50mL に溶解し、60℃ で 2 時間保持した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-4-(4-イソプロピルビペリジン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0.46g を淡黄色粉末結晶として得た。融点 110~112℃。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.07-1.35 (3H, m), 1.38-1.55 (1H, m), 1.62-1.81 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.48-2.63 (1H, m), 2.99 (3H, t, J=6.6Hz), 3.53 (2H, s), 3.84-3.96 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6Hz), 4.64-4.75 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.92-8.03 (2H, m)。

イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル 2.62g を得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.30-1.70 (29H, m), 2.00-2.38 (4H, m), 2.72 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35-3.60 (6H, m), 3.98 (2H, t, J=7.3Hz), 4.25 (2H, t, J=7.3Hz), 5.05 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (1H, s)。

得られたエステル化合物 2.60g をメタノール 60mL に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 9.0mL を加えて、5 時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に

溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマト

(展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 25:1) で精製し (E)-2-[4-[3-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-ブタン酸 1.40 g を得た。融点 194~196°C。

元素分析値: $C_{26}H_{28}NO_5 \cdot 1/4 H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	74.55	8.46	2.27
計算値	74.51	8.60	2.41

[0122] 実施例62

5-ブロモメチル-4-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキサゾール 0.80 g および (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソ-ブタン酸エチル 1.0 g をアセトニトリル 40 mL に溶解し、炭酸カリウム 0.85 g を加え、3時間還流した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム) で精製し (E)-2-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]メトキシベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-ブタン酸エチルエステル 1.52 g を黄色油状物として得た。

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.29-1.70 (11H, m), 2.17-2.38 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.38-3.63 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), *

元素分析値: $C_{36}H_{38}N_2O_5 \cdot H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	64.94	5.86	5.16
計算値	65.15	6.01	5.07

[0123] 実施例63

4-(4-クロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルオキサゾール 0.70 g およびトリエチルアミン 0.59 mL をジクロロメタン 20 mL に溶解し、メタンスルホンクロリド 0.24 mL を 0°C にて加え、室温にて 16 時間攪拌放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル 50 mL に溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソ-ブタン酸エチル 1.0 g および炭酸カリウム 0.85 g を加

* 270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (26H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.25-3.57 (6H, m), 3.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.05 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s).

* 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.88 (1H, s)。質量分析値 (m/z) 562 (M⁺)。得られたエステル化合物 1.5 g および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.0 mL をメタノール 50 mL に溶解し、60°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-2-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]メトキシベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-ブタン酸 0.82 g を白色粉末結晶として得た。融点 120~125°C。

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.70 (8H, m), 2.17-2.37 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.34-3.57 (6H, m), 5.12 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33-7.44 (4H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, s)。

え、3時間還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を 0.2 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、(E)-2-[4-[3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロポキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-ブタン酸エチルエステル 1.51 g を褐色無定形固体として得た。

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1.23-1.70 (11H, m), 2.12-2.3

101

9 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.27-3.57 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.24 (2H, d, J=7.3 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s). 質量分析値 (m/z) 590 (M⁺).

得られたエステル化合物1.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.1mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=*

元素分析値：C₂₂H₂₂N₂O₂C1として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.00	6.36	4.97
計算値	68.26	6.27	4.98

[0124] 実施例64

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩2.3g、2-ビリジニルカルボン酸0.63gおよびトリエチルアミン1.4mLをTHF30mLに溶解し、BOP試薬2.3gを氷冷下にて加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~98:2）で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ビリジニルカルボニル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.16gを淡黄色油状物として得た。得られたエステル化合物2.1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液12.1mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を※

元素分析値：C₂₈H₂₈N₂O₂・0.75H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.52	6.92	8.14
計算値	66.58	6.88	8.32

[0125] 実施例65

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、エンド-4-アザトリシクロ[5.2.2.0^{1,4}.0^{2,5}.0^{3,6}]ウンデカ-8-エン塩酸塩0.70gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0℃にて加えた。室温で1時間攪拌した後、反応

102

*100:0~99:1)で精製した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-2-[4-[3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0.67gを白色粉末結晶として得た。融点158~160℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.31-1.70 (8H, m), 2.11-2.37 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.27-3.57 (6H, m), 3.47 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.85 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.39 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s).

※水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~98:2）で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ビリジニルカルボニル)アミノ]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.85gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.72 (8H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 3.18-3.61 (9H, m), 3.91 (1H, t, J=5.3 Hz), 3.96 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.22 (1H, t, J=5.3 Hz), 4.32 (1H, t, J=5.3 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.42 (3H, m), 7.57-7.87 (2H, m), 8.59 (1H, dd, J=5.3, 17.8 Hz).

液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~99:1）で精製し、(E)-4-(エンド-4-アザトリシクロ[5.2.2.0^{1,4}.0^{2,5}.0^{3,6}]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]

103

シ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.8gを得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1. 20-1.37 (5H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.42-2.67 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.12-3.27 (2H, m), 3.38 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.62-3.77 (2H, m), 4.18-4.30 (4H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.47 (5H, m), 7.82 (1H, s), 7.91-8.02 (2H, m)。
 質量分析値 (m/z) 566 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.8gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.5mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=20

元素分析値：C₃₁H₃₂N₂O₇・0.25H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.87	6.45	4.98
計算値	72.97	6.40	5.16

[0126] 実施例66

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,3}]ウンデカン塩酸塩0.71gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0℃にて加えた。室温で1.5時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~99.5:0.5）で精製し(E)-4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,3}]ウンデカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gを黄色無定形固体として得た。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1. 22-1.73 (13H, m), 2.27-2.54 (5H, m), 2.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.43-6.76 (6H, m), 4.17-4.32 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31-7.49 (5H, m), 7.85*

元素分析値：C₃₁H₃₂N₂O₇・0.25H₂Oとして

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

104

*100:0~99:1)で精製した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-4-(エン-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,3}]ウンデカ-8-エン-4-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.49gを淡黄色粉末結晶として得た。融点170~172℃。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1. 20-1.33 (2H, m), 1.42-1.57 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.43-2.76 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J=4.6, 13.2 Hz), 3.24 (1H, dd, J=4.6, 13.2 Hz), 3.38 (2H, d, J=2.6 Hz), 3.56-3.78 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.17-6.33 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.49 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.82-8.04 (2

※(1H, s), 7.90-8.05 (2H, m)。

得られたエステル化合物2.0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液10.6mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0~99:1）で精製した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-4-(シス-4-アザートリシクロ[5.2.2.0^{1,3}]ウンデカ-4-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.78gを淡黄色粉末結晶として得た。融点178~180℃。

270MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
 1. 33-1.74 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.39-2.54 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.43-3.77 (6H, m), 4.26 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.37-7.49 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.92-8.02 (2H, m)。

実測値	72.54	6.73	4.96
計算値	72.70	6.75	5.14

【0127】実施例67

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、3-アザスビロ[5.5]ウンデカン塩酸塩0.72gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0℃にて加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=100：0～99：1）で精製し(E)-4-(3-アザスビロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.7gを黄色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.25-1.53 (17H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.6Hz), 3.38-3.64 (6H, m), 4.20-4.31 (4H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.27*

元素分析値：C₃₂H₃₂N₂O₅・0.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.56	6.40	4.15
計算値	71.85	7.13	5.08

【0128】実施例68

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-3-ブテン酸1.5g、N-メチル-N-シクロヘキシルアミン塩酸塩0.58gおよびトリエチルアミン0.96mLをDMF30mLに溶解し、BOP試薬1.68gを0℃にて加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、(E)-4-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.4gを黄色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.00-1.89 (14H, m), 2.37 (3H, s), 2.82-3.06 (5H, m), 3.44-3.66 (2H, m), 4.07-4.31 (4H, m), 6.82-6.94 (2H, m), 7.27-7.48 (5H, m), 7.79-7.85 (1H, *

元素分析値：C₃₂H₃₂N₂O₅・0.25H₂Oとして

*-7.47 (5H, m), 7.83 (1H, s), 7.91-8.01 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 570 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.9mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル-イソプロピルエーテルを加え、(E)-4-(3-アザスビロ[5.5]ウンデカ-3-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.09gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.28-1.58 (14H, m), 2.38 (3H, s), 2.93-3.07 (2H, m), 3.37-3.79 (6H, m), 4.22-4.37 (2H, m), 6.86-7.02 (2H, m), 7.21-7.49 (5H, m), 7.68-7.83 (1H, m), 7.92-8.02 (2H, m)。

※m), 7.92-8.05 (2H, m)。質量分析値 (m/z) 530 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.4gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液7.9mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸で酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、(E)-4-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.08gを淡緑色粉末結晶として得た。融点150～155℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.00-1.87 (11H, m), 2.38 (3H, s), 2.80-3.07 (5H, m), 3.47-3.80 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 6.85-7.02 (2H, m), 7.22-7.50 (5H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m)。

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.30	6.58	5.01
計算値	71.05	6.86	5.52

【0129】実施例69

(E)-4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール1.04gをアセトニトリル30mLに溶解し、2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.58gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.35-3.61 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 5.01 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.59-7.46 (5H, *

元素分析値: C₃₆H₃₂N₂O₅として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	71.56	6.47	5.49
計算値	71.98	6.44	5.60

【0130】実施例70

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(5-エチル-2-ピリジル)プロボキシ]フェニル]-3-ブテン酸3.7g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.5gおよびトリエチルアミン2.6mLをDMF30mLに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)1.26gおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI·HCl)1.79gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1:3）で精製し(E)-2-[4-[3-(5-エチル-2-ピリジル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.69gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.20-1.70 (14H, m), 2.14-2.37 (4H, m), 2.62 (2H, q, J=7.3H

*m), 7.86 (1H, s), 7.98-8.03 (2H, m)。質量分析値(m/z)528 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.57gをメタノール45mLに溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液4.5mLを加えて60℃にて3時間放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、酢酸エチルで結晶化し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.24gを得た。融点178~179℃。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.00-3.57 (6H, m), 5.01 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.98-8.07 (2H, m), 9.20 (1H, brs)。

H (%) N (%)

6.47 5.49
6.44 5.60
z), 2.95 (2H, t, J=7.3Hz), 3.34-3.61 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.86 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=2.6Hz)。質量分析値(m/z)504 (M⁺)。

得られたエステル化合物1.68gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し(E)-2-[4-[3-(5-エチル-2-ピリジル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸1.11gを得た。融点137~138℃

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.16-1.69 (11H, m), 2.12-2.3

109

6 (4H, m), 2.64 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30-3.60 (6H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.3*

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.25H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.64	7.39	5.76
計算値	72.40	7.65	5.82

[0131] 実施例71

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(5-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-3-ブテン酸3.0g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.26gおよびトリエチルアミン2.2mLをDMF30mLに溶解し, HOBt1.06gおよびEDCI \cdot HC11.50gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後, 反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(5-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0.77gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl $_3$, ppm)
1.20-1.70 (11H, m), 2.13-2.39 (7H, m), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.34-3.61 (6H, m), 4.01 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.41 (2H, *

元素分析値: $C_{22}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.25H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.11	7.41	5.93
計算値	72.00	7.44	6.00

[0132] 実施例72

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[4-[3-(2-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-3-ブテン酸5.66g, シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩2.47gおよびトリエチルアミン4.3mLをDMF50mLに溶解し, HOBt2.07gおよびEDCI \cdot HC12.94gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後, 反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し, 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(2-ピリ

110

*6 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.9, 2.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.42 (1H, brs)。

10% d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

得られたエステル化合物の, 76gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液2.3mLをメタノール23mLに溶解し, 60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後, 残渣を水に溶解し, 酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし, 析出する油状物をクロロホルムで抽出し, 飽和食塩水で洗浄後, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣を酢酸エチルから再結晶することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(5-メチル-2-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.47gを得た。融点157~158℃

270MHz 1H -NMR (CDCl $_3$, ppm)
1.30-1.70 (8H, m), 2.12-2.37 (7H, m), 2.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.30-3.57 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz), 7.83 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=2.0), 9.84 (1H, brs)。

ジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.7gを淡黄色の油状物として得た。

270MHz 1H -NMR (CDCl $_3$, ppm)
1.30-1.70 (11H, m), 2.13-2.38 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.33-3.60 (6H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.25 (2H, q, J=6.6 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08-7.21 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53-7.64 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=4.0 Hz)。

111

得られたエステル化合物2.7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.5mLをメタノール85mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し

（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔3-（2-ピリジル）プロポキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸2.4gを得*

元素分析値：C₂₇H₃₂N₂O₄として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.37	7.266	0.8
計算値	72.30	7.196	2.5

〔0133〕実施例73

（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル0.71g、トリフェニルホスフィン0.66g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.1gをTHF20mLに溶解し、室温にて2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル）エタノール0.42gおよびトリエチルアミン0.70mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサ

ン：酢酸エチル=1：1）で精製することにより（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル）エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸エチルエステル0.35gを無色油状物として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.15-1.86 (21H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.15-2.38 (4H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.87 (2H, t, J=6.7Hz), 3.34-3.61 (5H, *

元素分析値：C₃₁H₄₀N₂O₅・0.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.32	7.745	0.2
計算値	70.30	7.805	2.9

〔0134〕実施例74

（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル0.63g、トリフェニルホスフィン0.58g、ジエチルアゾジカルボキシラート0.96gをTHF20mLに溶解し、室温にて2-〔5-メチル-2-（4-ピリジル）-4-オキサゾリル〕エタノール0.36gおよびトリエチルアミン0.61mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸

112

*た。融点 110~112℃

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.25-1.70 (8H, m), 2.11-2.38 (4H, m), 3.02 (2H, t, J=7.3Hz), 3.30-3.59 (6H, m), 4.03 (2H, t, J=7.3Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=8.6Hz), 7.56-7.67 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=1.3Hz), 10.10 (1H, br s).

*m), 4.08-4.30 (4H, m), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, s).

得られたエステル化合物0.34gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液1.9mLをメタノール10mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔2-（2-シクロヘキシル-5-メチル-4-オキサゾリル）エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸0.20gを白色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.18-1.88 (18H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.17-2.37 (4H, m), 2.63-2.77 (1H, m), 2.89 (2H, t, J=6.7Hz), 3.26-3.53 (5H, m), 4.18 (2H, t, J=6.7Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, s).

エチル）で精製することにより（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔2-〔5-メチル-2-（4-ピリジル）-4-オキサゾリル〕エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸エチルエステル0.26gを淡黄色無定形固体として得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.17-1.69 (11H, m), 1.77-2.03 (1H, br s), 2.16-2.38 (3H, m), 2.41 (3H, s), 3.00 (2H, t, J

113

=6.7 Hz), 3.35-3.60 (4H, m), 4.18-4.31 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.85 (1H, s) 8.69 (2H, d, J=6.3 Hz)。

得られたエステル化合物0.25 gおよび2 N水酸化ナトリウム水溶液1.4 mLをメタノール10 mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、これにヘキサンを加え析出する固形物を遠取することに*

元素分析値: $C_{16}H_{11}N_2O_5 \cdot 0.5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.80	6.507	8.86
計算値	68.68	6.538	9.01

[0135] 実施例75

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.43 g、トリフェニルホスフィン1.31 g、ジエチルアゾジカルボキシラート2.2 gをTHF40 mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エタノール0.89 gおよびトリエチルアミン1.4 mLを加え、19時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.48 gを無色油状物として得た。

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.18-1.70 (23H, m), 2.02-2.35 (6H, m), 2.89 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.32-3.59 (6H, m), 4.06-4.29 (4H, m), 6.87 (2H, d, J=8.6 Hz)。

元素分析値: $C_{22}H_{12}N_2O_5 \cdot 1.2H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.97	7.715	9.09
計算値	69.09	8.045	9.04

[0136] 実施例76

3-(3-ピリジル)プロパノール0.82 g、p-トルエンスルホンクロリド1.25 g、およびトリエチルアミン1.4 mLをジクロロメタン30 mLに溶解し、一晩攪拌した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30 mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデ

114

*より(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-ピリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.14 gを白色粉末結晶として得た。融点103~105℃

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.22-1.70 (8H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.25-3.53 (6H, m), 4.27 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.78-7.87 (3H, m), 8.71 (2H, d, J=6.3 Hz)。

※6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.47 gおよび2 N水酸化ナトリウム水溶液1.4 mLをメタノール10 mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=95:5)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(1-メチルシクロヘキシル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.19 gを無色無定形固体として得た。

270 MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.14-1.62 (20H, m), 1.97-2.08 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.13-3.60 (6H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 6.74-6.88 (2H, m), 7.09-7.29 (2H, m), 7.70-7.82 (1H, m)。

ン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79 g、炭酸カリウム1.38 gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]ベンジリデン]-4-オ

115

キソブタン酸エチルエステル1.2gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (11H, m), 2.06-2.36 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 3.37-3.61 (6H, m), 3.99 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=4.6, 7.9Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J=2.0, 4.6Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz)。

得られたエステル化合物1.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.8mLをメタノール40mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム

元素分析値: C₂₂H₂₂N₂O₄として

	C (%)
実測値	72.22
計算値	72.30

【0137】実施例77

3-(4-ピリジル)プロパノール0.82g、p-トルエンスルホンクロリド1.25g、およびトリエチルアミン1.4mLをジクロロメタン30mLに溶解し、一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル30mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.79g、炭酸カリウム1.38gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(4-ピリジル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0.6gを得た。

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (11H, m), 2.06-2.36 (4H, m), 2.83 (2H, t, J=7.9Hz), 3.33-3.62 (6H, m), 3.98 (2H, t, J=6.6Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.15 (2H, d, J=5.3Hz), 7.38 (1H, br s)。

元素分析値: C₂₂H₂₂N₂O₄として

	C (%)
実測値	72.01
計算値	72.30

【0138】実施例78

116

*ウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(3-ピリジル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.65gを得た。融点 103~105℃

270MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.04-2.37 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3Hz), 3.29-3.58 (6H, m), 3.99 (2H, t, J=5.9Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (1H, dd, J=4.6, 6.6Hz), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 7.88 (1H, s), 8.48 (1H, dd, J=2.0, 5.3Hz), 8.48 (1H, d, J=2.0Hz)。

H (%) N (%)

7.276.18
7.196.25

*44 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s), 8.51 (2H, d, J=5.3Hz)。

得られたエステル化合物0.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液1.9mLをメタノール20mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[3-(4-ピリジル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.65gを得た。融点186~188℃

270MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm)

1.20-1.70 (8H, m), 1.96-2.33 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=7.3Hz), 3.15-3.57 (6H, m), 4.01 (2H, t, J=7.3Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (2H, d, J=5.9Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.68 (1H, s), 8.46 (2H, d, J=5.9Hz), 12.38 (1H, br s)。

H (%) N (%)

7.186.09
7.196.25

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2

117

イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.78g、トリフェニルホスフィン1.64g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.09gをTHF25mLに溶解し、室温にて3-(2-ピペリジノフェニル)プロパノール1.1gのTHF溶液(10mL)を加え、3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(ピペリジノフェニル)プロボキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.62gを無色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.72 (17H, m), 2.07-2.36 (4H, m), 2.75-2.90 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 4.25 (2H, q, J=7.3Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94-7.21 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.87 (1H, s).

元素分析値: C₃₂H₃₂N₂O₅として

	C (%)
実測値	74.36
計算値	74.69

[0139] 実施例79

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80g、トリフェニルホスフィン1.64g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.09gをTHF50mLに溶解し、室温にて2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エタノール1.1gおよびトリエチルアミン1.74mLを加え、4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.9gを白色無定形固体として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.21-1.68 (11H, m), 2.13-2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=6.7Hz), 3.45-3.54 (6H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.34 (2H, t, J=6.7Hz), 6.90 (2H, m).

元素分析値: C₃₁H₃₂N₂O₅S・0.2H₂Oとして

	C (%)
実測値	69.73
計算値	70.16

118

*得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(ピペリジノフェニル)プロボキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.921gを得た。融点167~168℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.72 (14H, m), 2.07-2.36 (4H, m), 2.64-2.88 (6H, m), 3.28-3.58 (6H, m), 4.00 (2H, t, J=6.4Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96-7.25 (4H, m), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, s).

*20 s).

H (%) N (%)

7.915.15

7.985.28

*H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.42 (5H, m), 7.83-7.87 (3H, m).

得られたエステル化合物1.9gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液10mLをメタノール50mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.15gを淡黄色粉末結晶として得た。融点124~125℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.31-1.68 (8H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=6.7Hz), 3.30-3.56 (6H, m), 4.35 (2H, t, J=6.7Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 7.83-7.91 (3H, m).

H (%) N (%)

6.595.12

6.465.28

【0140】実施例80

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0g、トリフェニルホスフィン0.95g、ジエチルアゾジカルボキシラート0.63gをTHF30mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(3-ピリジル)-4-オキサゾリル]エタノール0.6gおよびトリエチルアミン1.0mLを加え、24時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(3-ピリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル0.64gを無色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.25-1.69 (11H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz), 3.36-3.60 (6H, m), 4.19-4.31 (4H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, d, J=0.6, 3.1Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s), 8.23 (1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 8.63 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 9.20-*

元素分析値: C₃₂H₃₂N₂O₆·HCl·0.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	64.50	6.277.37	
計算値	65.27	6.217.61	

【0141】実施例81

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80g、トリフェニルホスフィン1.64g、ジエチルアゾジカルボキシラート1.09gをTHF50mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エタノール1.1gおよびトリエチルアミン1.74mLを加え、19時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキササン:酢酸エチル=2:3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.2gを白色無定形固体として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.23-1.62 (11H, m), 2.18-2.34 (5H, m), 2.95 (2H, t, J=6.7Hz), 3.35-3.59 (10H, m), 3.78 (4H, t, J=4.7Hz), 4.20-4.28

*9.21 (1H, m)。

得られたエステル化合物0.64gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール15mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、8N-HCl/ジオキサン0.2mLを加え、析出する固形物を遠心することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(3-ピリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.48gを白色粉末結晶として得た。融点114~116℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.25-1.69 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz), 3.36-3.60 (6H, m), 4.19-4.31 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, d, J=0.6, 3.1Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s), 8.23 (1H, dt, J=2.0, 8.0Hz), 8.63 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 9.20-9.21 (1H, m)。

30 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.3mLをメタノール30mLに溶解し、60℃で8時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=98:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.22gを白色無定形固体として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.40-1.61 (8H, m), 2.20-2.32 (5H, m), 2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 3.34-3.53 (10H, m), 3.80 (4H, t, J=4.7Hz), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz)

2), 7.35 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.8* * 7 (1H, s).

元素分析値: $C_{28}H_{42}N_2O_4S \cdot 0.25H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	63.94	7.037	3.39
計算値	64.01	6.957	7.72

[0142] 実施例82

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.80g, トリフェニルホスフィン1.64g, ジエチルアゾジカルボキシラート1.09gをTHF50mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エタノール1.21gおよびトリエチルアミン1.74mLを加え、2.1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより、

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル1.63gを無色油状物として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.21-1.68 (11H, m), 2.17-2.37 (10H, m), 2.50 (4H, t, J=5.1 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.36-3.51 (10H, m), 4.17-4.29 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s).

元素分析値: $C_{38}H_{54}N_4O_4S \cdot 4HCl$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	51.89	6.227	8.9
計算値	51.58	6.358	9.02

[0143] 実施例83

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0g, トリフェニルホスフィン1.9g, ジエチルアゾジカルボキシラート1.3gをTHF60mLに溶解し、室温にて2-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-4-オキサゾリル]エタノール1.2gおよびトリエチルアミン2.0mLを加え、2.1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gを白色無定形固体として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.28-1.67 (11H, m), 2.17-2.36 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.02 (2

*H, s)。

得られたエステル化合物1: 6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.3mLをメタノール40mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸0.95mLを加えこれを濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=1:1)で精製した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl/ジオキサン0.2mLを加え析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-チアゾリル]エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.54gを白色粉末結晶として得た。融点163~165℃

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.12-1.51 (8H, m), 1.91-2.12 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.50 (4H, t, J=5.1 Hz), 2.95 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.17-3.52 (10H, m), 4.13 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, s).

H, t, J=6.7 Hz), 3.36-3.59 (6H, m), 4.19-4.32 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, dt, J=1.6, 7.9 Hz), 7.85 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.70 (1H, d, J=4.6 Hz).

得られたエステル化合物2: 0gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液11mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し8N-HCl/ジオキサンを加え析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ピリジル)-4-オキサゾリル]エトキシ]

ベンジリデン]-4-オキソブタン酸1.22gを淡黄色無定形固体として得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1.21-1.63 (8H, m), 2.06-2.32 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.19-3.55 (6H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56-7.66 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.04-8.16 (1H, brs), 8.71 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$)。 10

[0144] 実施例84

(E)-3-エトキシカルボニル-4-[6-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]-3-ビリジル]-3-ブテン酸4.44g、シス-ヘキサヒドロイソインドリン塩酸塩1.65gおよびトリエチルアミン4.2mLをDMF40mLに溶解し、HOBt1.72gおよびEDCI \cdot HC12.15gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液をクエン酸水溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[6-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]-3-ビリジル]メチレン]-4-オキソブタン酸エチルエステル4.8gをアモルファスとして得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1.30-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (5H, m), 2.99 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.37-3.61 (6H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.72 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34-7.46 (3H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。 40

得られたエステル化合物2.02gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液5.6mLをメタノール56mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層をクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[6-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]-3

-ビリジル]メチレン]-4-オキソブタン酸1.97gを得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1.20-1.64 (8H, m), 2.05-2.37 (5H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.19-3.57 (6H, m), 4.54 (2H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.43-7.56 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=2.3, 6.3\text{Hz}$), 7.87-7.96 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。 50

[0145] 実施例85

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.8g、n-デカン酸0.76g、トリエチルアミン1.1mLをTHF40mLに溶解し、0℃にてBop試薬1.9gを加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.25gを無色油状物として得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

0.87 (3H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 1.19-1.72 (25H, m), 2.17-2.47 (4H, m), 3.00, 3.14 (3H, s \times 2), 3.36-3.61 (6H, m), 3.74 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.06-4.18 (2H, m), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.83-6.91 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.83, 7.85 (1H, s \times 2)。 50

得られたエステル化合物1.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液6.3mLをメタノール40mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=9:7:3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0.16gを白色無定形固体として得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

0. 87 (3H, t, J=5. 6 Hz), 1. 18-
1. 72 (22H, m), 2. 19-2. 47 (4H,
m), 3. 01, 3. 15 (3H, s×2), 3. 30
-3. 57 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=

元素分析値: $C_{22}H_{34}N_2O_2 \cdot 0. 5H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 56	9. 295. 20	
計算値	69. 91	8. 985. 10	

[0146] 実施例86

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g、n-ウンデカン酸0. 82g、トリエチルアミン1. 1mLをTHF40mL溶解し、0℃にてBop試薬1. 9gを加え、同温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルウンデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2. 2gを淡黄色結状物として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

0. 87 (3H, t, J=5. 6 Hz), 1. 18-
1. 70 (27H, m), 2. 16-2. 47 (4H,
m), 3. 01, 3. 14 (3H, s×2), 3. 36
-3. 60 (6H, m), 3. 74 (2H, t, J=
6. 7 Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 4. 30
24 (2H, q, J=7. 1 Hz), 6. 83-6. 9※

元素分析値: $C_{32}H_{44}N_2O_4 \cdot 0. 75H_2O$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 85	9. 275. 08	
計算値	69. 75	9. 134. 93	

[0147] 実施例87

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g、2-ベンゾフランカルボン酸0. 71g、トリエチルアミン1. 1mLをTHF40mL溶解し、0℃にてBop試薬1. 9gを加え、同温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-2-ベンゾ[b]フランカルボキサミド)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタ

126
*6. 7 Hz), 4. 06-4. 18 (2H, m), 6.
84-6. 93 (2H, m), 7. 29-7. 38 (2
H, m), 7. 85, 7. 86 (1H, s×2).

※1 (2H, m), 7. 37-7. 46 (2H, m),
10 7. 83, 7. 85 (1H, s×2).

得られたエステル化合物2. 2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液11. 3mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する結状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル:メタノール=9:7:3)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルウンデカノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸0. 23gを白色無定形固体として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

0. 87 (3H, t, J=5. 6 Hz), 1. 18-
1. 73 (24H, m), 2. 16-2. 48 (4H,
m), 3. 01, 3. 15 (3H, s×2), 3. 30
-3. 57 (6H, m), 3. 75 (2H, t, J=
6. 7 Hz), 4. 06-4. 19 (2H, m), 6.
84-6. 93 (2H, m), 7. 32-7. 41 (2
H, m), 7. 85-7. 90 (1H, br s).

ン酸エチルエステル1. 75gを淡黄色無定形固体として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)

1. 28-1. 68 (11H, m), 2. 17-2. 3
6 (2H, m), 3. 20-3. 60 (9H, m),
3. 90-4. 07 (2H, m), 4. 19-4. 33
(4H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 6 Hz),
7. 25-7. 55 (5H, m), 7. 65 (2
H, d, J=8. 6 Hz), 7. 85 (1H, s).

得られたエステル化合物1. 7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9. 1mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する結状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムク

127

ロマト (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=9:7:3) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチル-2-ベンゾ[b]フランカルボキサミド)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸 0.39 g を白色無定形固体として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl_3 , ppm) *

元素分析値: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	68.13	6.59	9.98
計算値	67.87	6.61	9.11

[0148] 実施例88

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩 1.8 g、n-オクタン酸 0.63 g、トリエチルアミン 1.1 mL を THF 40 mL 溶解し、0℃にて Bop 試薬 1.9 g を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルオクタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.62 g を黄色油状物として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl_3 , ppm)

0.83-0.93 (3H, m), 1.21-1.72 (21H, m), 2.18-2.46 (4H, m), 3.01, 3.14 (3H, s×2), 3.36-3.61 (6H, m), 3.75 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.06-4.18 (2H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.84-6.92 (2

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.52	8.73	5.40
計算値	69.67	8.67	5.42

[0149] 実施例89

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩 1.8 g、3-フェニルプロピオン酸 0.60 g、トリエチルアミン 1.1 mL を THF 40 mL 溶解し、0℃にて Bop 試薬 1.9 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン

128

* 1.31-1.69 (8H, m), 2.17-2.37 (2H, m), 3.19-3.52 (9H, m), 3.92-4.17 (2H, m), 4.30 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.83-6.97 (2H, m), 7.24-7.57 (5H, m), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s),

7.38-7.47 (2H, m), 7.84-7.88 (1H, brs)。

得られたエステル化合物 1.6 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 8.9 mL をメタノール 60 mL に溶解し、60℃で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=9:8:2) で精製することにより (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルオクタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸 0.38 g を白色無定形固体として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl_3 , ppm)

0.83-0.93 (3H, m), 1.20-1.72 (21H, m), 2.18-2.48 (4H, m), 3.01, 3.15 (3H, s×2), 3.30-3.57 (6H, m), 3.75 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.07-4.18 (2H, m), 6.84-6.93 (2H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.86, 7.87 (1H, s×2)。

-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(3-フェニルプロピオン)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.66 g を黄色油状物として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl_3 , ppm)

1.29-1.69 (11H, m), 2.18-2.37 (2H, m), 2.58-2.78 (2H, m), 2.92-3.08 (5H, m), 3.37-3.78 (8H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.78-6.91 (2H, m), 7.14-7.32 (5H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1

H, s)。

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.8mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加え析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(3-フェニルプロピオニル)アミ

ノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸*

	C (%)
実測値	71.21
計算値	71.17

[0150] 実施例90

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1.8g、n-ヘプタン酸0.52g、トリエチルアミン1.1mLをTHF40mL溶解し、0℃にてBop試薬1.9gを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルヘプタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル1.64gを淡黄色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.83-0.93 (3H, m), 1.24-1.71 (19H, m), 2.17-2.47 (4H, m), 3.00, 3.14 (3H, s×2), 3.38-3.61 (6H, m), 3.75 (2H, t, J=6.7Hz), 4.07-4.18 (2H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 6.84-6.92 (2 ×

元素分析値: C₃₆H₄₄N₂O₇ · 0.25H₂Oとして

	C (%)
実測値	69.02
計算値	69.22

[0151] 原料製造例9

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル10.7g、炭酸カリウム8.28g、プロモ酢酸ターシャリーブチルエステル4.9mLをアセトニトリル150mLに溶解し、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣

*1.02gを白色粉末結晶として得た。融点98~99℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.40-1.77 (8H, m), 2.27-2.43 (2H, m), 2.67-2.87 (2H, m), 2.99-3.17 (5H, m), 3.35-3.53 (6H, m), 3.74, 3.83 (2H, t×2, J=7.1Hz), 4.09, 4.21 (2H, t×2, J=7.1Hz), 6.89, 6.95 (2H, d×2, J=8.6Hz), 7.22-7.43 (7H, m), 7.90 (1H, s)。

	H (%)	N (%)
実測値	7.375	2.8
計算値	7.475	3.5

※H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.84-7.88 (1H, brs)。

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.1mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加え析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルヘプタノイルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.20gを淡黄色粉末結晶として得た。融点84~85℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
0.88-1.00 (3H, m), 1.30-1.79 (16H, m), 2.23-2.52 (4H, m), 3.07, 3.21 (3H, s×2), 3.38-3.61 (6H, m), 3.75-3.87 (2H, m), 4.12-4.25 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.93, 7.94 (1H, s×2)。

	H (%)	N (%)
実測値	8.425	4.8
計算値	8.515	5.8

をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-tert-ブトキシカルボニルメトキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル13.6gを油状物として得た。得られたエステル化合物13.6gをジクロロメタン130mLに溶解し、トリフルオロ酢酸80mLを加え、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、ジイソプロピルエーテルから結晶化させて(E)-4-

[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸10.2gを得た。

[0152]実施例91

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとフェネチルアミン0.32mLをDMF10mLに溶解し、HOBt0.42gおよびEDCI·HCl0.53gを0℃にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(2-フェネチルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.2gを無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.65 (11H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=7.0Hz), 3.38-3.63 (8H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.48 (2H, s), *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₅として

	C (%)
実測値	70.73
計算値	71.0

[0153]実施例92

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとN-メチルフェネチルアミン0.36mLをDMF10mLに溶解し、HOBt0.42gおよびEDCI·HCl0.53gを0℃にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチル1.5gを無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 2.82-3.02 (6H, m), 3.36-3.65 (7H, m), 4.26 (2H, *

元素分析値: C₃₀H₃₄N₂O₅として

	C (%)
実測値	71.38

*6.55-6.63 (1H, m), 6.85 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13-7.33 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.5mLをメタノール35mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(2-フェネチルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.89gを得た。融点154~155℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.70 (8H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7.0Hz), 3.28-3.70 (6H, m), 4.49 (2H, s), 6.57 (1H, brs), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13-7.33 (5H, m), 7.37 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (1H, s)。

H (%) N (%)

6.935.59

6.99 5.71

*q, J=7.1Hz), 4.36 (2H, s), 6.74-6.92 (2H, m), 7.14-7.46 (7H, m), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物1.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.7mLをメタノール37mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を希塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)カルバモイル]メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸0.81gを得た。融点165~166℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 2.80-3.04 (5H, m), 3.28-3.67 (8H, m), 4.48 (3H, s), 6.73-6.94 (2H, m), 7.14-7.38 (7H, m), 7.86 (1H, s)。

H (%) N (%)

7.075.47

計算値 71.40

134

【0154】実施例93

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテン-1-イル]フェノキシ酢酸 1.04 g とベンジルアミン 0.27 mL を DMF 5 mL に溶解し、HOBt 0.42 g および EDCI · HClO₄ 53 g を 0℃ にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）で精製し (E)-2-[4-[4-(ベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.0 g を無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.70 (11H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 3.35-3.60 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.53-4.59 (4H, m), 6.87-6.96 (3H, *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₈として

	C (%)
実測値	70.42
計算値	70.57

【0155】実施例94

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテン-1-イル]フェノキシ酢酸 1.04 g と N-メチルベンジルアミン 0.32 mL を DMF 5 mL に溶解し、HOBt 0.42 g および EDCI · HClO₄ 53 g を 0℃ にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50:1）で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[4-(N-メチルベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.25 g を 40 無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.28-1.70 (11H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 2.95 and 2.98 (3H, s), 3.35-3.61 (6H, m), 4.27-4.30 (2H, m), 4.60 and 4.62 (2H, s), 4.76 and 4.78 (2H, *

元素分析値: C₂₈H₃₂N₂O₈として

	C (%)
実測値	70.74

7.195.55

*m), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物 1.0 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL をメタノール 30 mL に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し (E)-2-[4-[4-(ベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸 0.76 g を得た。融点 181~183℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.70 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.29-3.56 (6H, m), 4.32-4.60 (4H, m), 6.84-6.96 (3H, m), 7.23-7.42 (7H, m), 7.86 (1H, s)。

	H (%)	N (%)
実測値	6.725.88	
計算値	6.795.88	

*s), 6.83-7.00 (2H, m), 7.14-7.48 (7H, m), 7.84 and 7.87 (1H, s)。

得られたエステル化合物 1.25 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.6 mL をメタノール 36 mL に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[4-(N-メチルベンジルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0.76 g を得た。融点 145~146℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 2.97 and 2.99 (3H, s), 3.27-3.57 (6H, m), 4.60 and 4.62 (2H, s), 4.77 and 4.79 (2H, s), 6.84-7.02 (2H, m), 7.16-7.40 (7H, m), 7.83 and 7.86 (1H, s)。

	H (%)	N (%)
実測値	6.975.61	

計算値 71.00

6.995.71

【0156】実施例95

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸 1.04 g と N-メチルアニリン 0.27 mL を DMF 5 mL に溶解し、HOBT 0.42 g および EDCI · HClO₄ 53 g を 0℃ にて加えた。室温で一晩撹拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=5

*H, s), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.50 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

得られたエステル化合物 1.15 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.5 mL をメタノール 35 mL に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[(N-メチルフェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸 0.26 g を得た。融点 143~144℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 3.28-3.57 (9H, m), 4.24 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.78 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.52 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.27-1.70 (11H, m), 2.15-2.37 (2H, m), 3.28-3.60 (9H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.21 (2H, s)

元素分析値：C₂₈H₃₂N₂O₅として

	C (%)
実測値	70.32
計算値	70.57

H (%)	N (%)
6.655.76	
6.775.88	

【0157】実施例96

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸 1.04 g と 3-フェニルプロピルアミン 0.36 mL を DMF 10 mL に溶解し、HOBT 0.42 g および EDCI · HClO₄ 53 g を 0℃ にて加えた。室温で一晩撹拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-フェニルプロピルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル 1.4 g を無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.28-1.70 (11H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.17-2.37 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.34-3.60 (8H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.48 (2H, s), 6.48-6.57 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz) *

元素分析値：C₃₆H₃₈N₂O₅として

C (%)

*2), 7.12-7.33 (5H, m), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物 1.4 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.7 mL をメタノール 37 mL に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25:1）で精製し (E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(3-フェニルプロピルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸 0.91 g を得た。融点 115~116℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.30-1.70 (8H, m), 1.72-1.96 (2H, m), 2.17-2.36 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.28-3.57 (8H, m), 4.49 (2H, s), 6.43-6.57 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09-7.31 (5H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s)。

H (%) N (%)

実測値 71.23
計算値 71.40

7.055.49
7.195.55

【0158】実施例97

(E)-4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ酢酸1.04gとアニリン0.23mLをDMF 5mLに溶解し、HOBt 0.42gおよびEDCI·HCl 0.53gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1.17gを無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.28-1.70 (11H, m), 2.14-2.48 (2H, m), 3.37-3.62 (6H, m), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.63 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.40 (3H, m), 7.51 (2H, *

元素分析値：C₂₇H₂₈N₂O₅として

C (%)
実測値 69.95
計算値 70.11

【0159】原料製造例10

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル10.7g、炭酸カリウム8.28g、4-プロモブタン酸エチルエステル6.44gをアセトニトリル150mLに溶解し、一夜還流した。反応液を濃縮後、水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-(4-エトキシカルボニルプロボキシ)ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル14gを油状物として得た。得られたエステル化合物をエタノール300mLに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液30mLを加え、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しイソプロピルエーテルで洗浄後、1N塩酸を加えて酸性とした。析出する油状物をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し、（E）-4-[4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸8.4gを得た。

*d. J=8.6Hz), 7.55-7.63 (2H, m) 7.87 (1H, s), 8.26 (1H, br s).

得られたエステル化合物1.17gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3.7mLをメタノール37mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水とクロロホルムに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[(フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンジリデン]ブタン酸0.26gを得た。融点173~174℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.30-1.70 (8H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 3.30-3.58 (6H, m), 4.63 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.47 (5H, m), 7.56-7.62 (2H, m) 7.87 (1H, s), 8.25 (1H, s).

H (%) N (%)
6.486.02
6.546.06

ン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸8.4gを得た。

実施例98

(E)-4-[4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブテニル]フェノキシ]ブタン酸1.09gとベンジルアミン0.27mLをDMF 10mLに溶解し、HOBt 0.42gおよびEDCI·HCl 0.53gを0℃にて加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し（E）-2-[4-[3-(ベンジルカルバモイル)プロボキシ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3gを無色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
1.28-1.70 (11H, m), 2.08-2.37 (4H, m), 2.43 (2H, t, J=7.2Hz), 3.35-3.61 (6H, m), 4.02 (2H, t, J=5.9Hz), 4.25 (2H, q, J=

7. 1 Hz), 4. 43 (1H, s), 4. 45 (1H, s), 5. 80-5. 97 (1H, m), 6. 83 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 22-7. 40 (5H, m), 7. 40 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 86 (1H, s).

得られたエステル化合物1. 3gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 7mLをメタノール37mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1N塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を有機飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し（E）-2-[4-[3-(ベンジルカルバモイル)プロポキ

元素分析値：C₂₂H₂₂N₂O₅・0. 25H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70. 83	7. 085	3. 37
計算値	70. 77	7. 235	3. 50

[0160] 実施例99

(E)-4-[4-[2-エトキシカルボニル-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-1-ブタニル]フェノキシ]ブタン酸1. 21gとアニリン0. 25mLをDMF10mLに溶解し、HOBt0. 46gおよびEDCI・HCl0. 58gを0℃にて加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(フェニルカルバモイル)プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸エチルエステル1. 1gを淡黄色の油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1. 33-1. 70 (11H, m), 2. 10-2. 37 (4H, m), 2. 55 (2H, t, J=7. 2 Hz), 3. 34-3. 62 (6H, m), 3. 96 (2H, t, J=6. 0 Hz), 4. 19 (2H, q, J=7. 1 Hz), 6. 82 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 03-7. 34 (3H, m), 7. 37 (2H, s), 7. 51 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 97 (1H, s).

元素分析値：C₂₂H₂₂N₂O₅・0. 5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69. 93	6. 865	4. 46
計算値	69. 72	7. 065	4. 61

[0161] 実施例100

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-(N-メチルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル塩酸塩1. 8g、キノリン-2-カルボン酸0. 52g、トリエチルアミン1. 1mLをTHF40mL

*シ]ベンジリデン]-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸0. 62gを得た。融点188~190℃

300MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 1. 22-1. 70 (8H, m), 1. 88-2. 40 (6H, m), 3. 16-3. 55 (6H, m), 4. 00 (2H, t, J=6. 3 Hz), 4. 26 (1H, s), 4. 28 (1H, s), 6. 95 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 14-7. 32 (5H, m), 7. 38 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 67 (1H, s), 8. 38 (1H, t, J=5. 5 Hz), 12. 37 (1H, brs).

*H, d, J=8. 6 Hz), 7. 51 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 85 (1H, s), 7. 97 (1H, s).

得られたエステル化合物1. 1gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液3. 2mLをメタノール32mLに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を1N塩酸とクロロホルムに分配し、有機層を有機飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=25：1）で精製し（E）-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[3-(フェニルカルバモイル)プロポキシ]ベンジリデン]ブタン酸0. 87gを得た。融点204~206℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1H-NMR (DMSO-d₆, ppm) 1. 22-1. 65 (8H, m), 2. 04 (2H, t, J=6. 8 Hz), 2. 10-2. 33 (2H, m), 3. 16-3. 56 (6H, m), 4. 06 (2H, t, J=6. 3 Hz), 6. 92-7. 06 (3H, m), 7. 22-7. 43 (4H, m), 7. 59 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 67 (1H, s), 9. 93 (1H, s), 12. 37 (1H, brs).

溶解し、0℃にてHOBt0. 75gおよびEDCI・HCl0. 94gを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチ

141

ル)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(キノリン-2-イルカルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0gを白色無定形固体として得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 29-1.68 (11H, m), 2. 17-2.37 (2H, m), 3. 30, 3. 32 (3H, s), 4. 02 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4. 20-4.41 (4H, m), 6. 81, 6. 96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 38, 7. 45 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 57-7.89 (5H, m), 8. 09 (1H, dd, $J=8.4, 19.0\text{Hz}$), 8. 26 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.1mLをメタノール60mLに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エ

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	69.43	6.877	19.19
計算値	69.23	6.637	19.57

[0162] 実施例101

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エタノール0.50g、メタンスルホンクロリド0.23mL、およびトリエチルアミン0.46mLをジクロロメタン20mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル20mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル1.0g、炭酸カリウム0.77gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル0.9gを得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (11H, m), 2. 15-2.37 (5H, m), 3. 34-3.60 (6H, m), 4. 30 (2H, q, $J=5.0\text{Hz}$), 4. 54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6. 96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 30 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 33-7.46 (3H, m), 7. 59-7.68 (2H, m), 7. 82 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.55	6.965	19.59

142

*チルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=95:5)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[N-メチル(キノリン-2-イルカルボニル)アミノ]エトキシ]フェニル]メチル-4-オキソブタン酸1.20gを白色無定形固体として得た。

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.69 (8H, m), 2. 17-2.37 (2H, m), 3. 27-3.56 (9H, m), 4. 02 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4. 29, 4. 38 (4H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6. 81, 6. 96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 30, 7. 37 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 57-7.89 (5H, m), 8. 09 (1H, dd, $J=8.4, 19.0\text{Hz}$), 8. 27 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

*H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6. 95 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 32-7.46 (5H, m), 7. 59-7.68 (2H, m), 7. 86 (1H, s).
得られたエステル化合物0.9gおよび1N水酸化ナトリウム水溶液5.2mLをメタノール25mLに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=25:1)で精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[(1-フェニルエチリデン)アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸0.67gを得た。融点177~178℃

300MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm)

1. 30-1.70 (8H, m), 2. 16-2.36 (5H, m), 3. 25-3.57 (6H, m), 4. 30 (2H, q, $J=5.0\text{Hz}$), 4. 54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6. 96 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 30 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7. 33-7.46 (3H, m), 7. 59-7.68 (2H, m), 7. 82 (1H, s).

計算値 70.35

7.025.66

【0163】実施例102

2-[[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エタノール1.8g、メタンスルホニルクロリド1.3g、およびトリエチルアミン1.7mLをジクロロメタン50mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル100mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル3.6g、炭酸カリウム1.7gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル4.2gを淡黄色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.32-1.72 (11H, m), 2.20-2.4

2 (5H, m), 3.40-3.53 (6H, m),

4.24-4.38 (4H, m), 4.62 (2H,

t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8. *

元素分析値: C₂₈H₃₁N₃O₅として

C (%)

実測値 68.11

計算値 68.41

【0164】実施例103

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-[[[フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エタノール1.7g、メタンスルホニルクロリド1.4g、およびトリエチルアミン2.2mLをジクロロメタン50mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル100mLに溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル2.9g、炭酸カリウム2.2gを加え、6時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル2.8gを淡黄色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

*6Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d t, J=1.8, 7.7Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.62-8.67 (1H, m)。

得られたエステル化合物4.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液24mLをメタノール200mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[1-(2-ピリジル)エチリデン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸2.8gを白色粉末結晶として得た。融点 155~157℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.48-1.74 (8H, m), 2.25-2.43 (5H, m), 3.37-3.60 (6H, m), 4.38 (2H, t, J=6.7Hz), 4.65 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74 (1H, dt, J=1.8, 7.7Hz), 7.90-7.98 (2H, m), 8.66-8.69 (1H, m)。

H (%) N (%)

6.758.48

6.778.55

30 1.36-1.73 (11H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 3.41-3.57 (6H, m), 4.27-4.39 (4H, m), 4.58 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.52 (5H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s)。

得られたエステル化合物2.8gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液17mLをメタノール170mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固形物を濾取することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[[フェニルメチレン]アミノ]オキシ]エトキシ]ベンジリデン]-ブタン酸1.75gを白色粉末結晶として得た。融点137~139℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm) 1.39-1.77 (8H, m), 2.28-2.41 (2H, m), 3.32-3.53 (6H, m), 4.36

50

(2H, t, J=6.7 Hz), 4.59 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.42-*

元素分析値: $C_{28}H_{32}N_2O_3$ として

	C (%)
実測値	70.35
計算値	70.57

[0165] 実施例104

2-[[フェニル(2-ピリジル)メチレン] アミノ] オキシ] エタノール 2.6 g、メタンスルホニルクロリド 1.5 g、およびトリエチルアミン 2.2 mL をジクロロメタン 50 mL に溶解し一晩放置した。反応液を水で洗滌後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル 100 mL に溶解し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル 3.9 g、炭酸カリウム 3.0 g を加え、5時間還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗滌後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[フェニル(2-ピリジル)メチレン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジリデン]-ブタン酸エチルエステル 4.0 g を淡黄色油状物として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.35-1.80 (11H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 3.42-3.67 (6H, m), 4.28-4.41 (4H, m), 4.65 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz) *

元素分析値: $C_{32}H_{36}N_2O_5$ として

	C (%)
実測値	71.43
計算値	71.59

[0166] 実施例105

(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.7 g、トリフェニルホスフィン 1.6 g、ジエチルアゾジカルボキシルート 1.1 g を THF 30 mL に溶解し、室温にて(5-メチル-2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-オキサゾリル) エタノール 1.2 g およびトリエチルアミン 1.7 mL を加え、27時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製することにより(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-2-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ジメチルアミノフェニル)-4-オキサゾリル] エトキ

*7.48 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.21 (1H, s)。

H (%)	N (%)
6.8	5.75
6.775	5.88

※6 Hz), 7.31-7.55 (8H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.67-8.72 (1H, m)。

得られたエステル化合物 4.0 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 21 mL をメタノール 210 mL に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗滌後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=9:8:2)により精製し、(E)-4-(シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル)-4-オキソ-2-[4-[2-[[フェニル(2-ピリジル)メチレン] アミノ] オキシ] エトキシ] ベンジリデン]-ブタン酸 1.80 g を白色粉末結晶として得た。融点 112~114℃

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.30-1.68 (8H, m), 2.17-2.33 (2H, m), 3.28-3.57 (6H, m), 4.31 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.59 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.49 (8H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.61-8.68 (1H, m)。

H (%)	N (%)
6.387	4.6
6.377	5.9

シ] ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル 1.4 g を無色油状物として得た。

300MHz 1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.28-1.69 (11H, m), 2.18-2.39 (5H, m), 2.71 (6H, s), 3.00 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.36-3.60 (6H, m), 4.20-4.33 (4H, m), 6.87-7.03 (4H, m), 7.27-7.35 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.7, 7.7 Hz), 7.86 (1H, s)。

得られたエステル化合物 1.4 g および 2N 水酸化ナトリウム水溶液 7.2 mL をメタノール 70 mL に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を

水に溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=98：2）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-〔4-〔2-〔5-メチル-2-（2-ジメチルアミノフェニル）-4-オキサゾリル〕エトキシ〕ベンジリデン〕-4-オキソブタン酸0.75gを淡黄色無定形固体として得た。

元素分析値：C₂₈H₃₃N₃O₅・1.5H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.64	6.86	6.92
計算値	67.79	7.24	7.19

【0167】実施例106

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-〔〔〔1-（3-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エタノール1.0g、メタンスルホンクロリド0.7g、およびトリエチルアミン0.93mLをジクロロメタン40mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル60mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル2.0g、炭酸カリウム1.5gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔〔1-（3-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸エチルエステル2.5gを褐色油状物として得た。

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.35-1.74 (11H, m), 2.22-2.42 (5H, m), 3.42-3.67 (6H, m), 4.27-4.39 (4H, m), 4.62 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.49*

元素分析値：C₂₈H₃₃N₃O₅・0.25H₂Oとして

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	67.70	6.61	8.24
計算値	67.79	6.81	8.47

【0168】実施例107

特開平9-48779号公報に記載の方法にて合成される2-〔〔〔1-〔4-（2-ピリジル）フェニル〕エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エタノール0.90g、メタンスルホンクロリド0.44g、およびトリエチルアミン0.59mLをジクロロメタン40mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウム

*300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.31-1.67 (8H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.87 (6H, br s), 3.03 (2H, t, J=6.7Hz), 3.30-3.54 (6H, m), 4.31 (2H, t, J=6.7Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99-7.11 (2H, m), 7.29-7.42 (3H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.84 (1H, s).

※ (2H, d, J=8.6Hz), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, dt, J=1.6, 8.0Hz), 8.65 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.5, 2.1Hz).

得られたエステル化合物2.5gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液14.5mLをメタノール150mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出する固形物を濾取することにより（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔〔1-（3-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸1.72gを淡黄色粉末結晶として得た。融点120~122℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)

1.37-1.75 (8H, m), 2.23-2.42 (5H, m), 3.38-3.63 (6H, m), 4.37 (2H, t, J=6.7Hz), 4.63 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.48 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, dt, J=1.6, 8.0Hz), 8.68 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.96 (1H, dd, J=0.5, 2.1Hz).

で乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル40mLに溶解し、（E）-4-（シス-ヘキサヒドロイソインドリン-2-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.3g、炭酸カリウム1.0gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：酢酸エチル）により精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔1-〔4-（2-ピリジル）フェニル〕エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸エチルエステル1.7gを褐色油状物として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.34-1.74 (11H, m), 2.21-2.41 (5H, m), 3.41-3.66 (6H, m), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 4.38 (2H, t, J=6.7Hz), 4.63 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.79-7.87 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.04-8.11 (2H, m), 8.74-8.78 (1H, m).

得られたエステル化合物1.7gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液8.6mLをメタノール100mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を*20

元素分析値：C₂₈H₃₂N₂O₄・0.5C₂H₆O₂として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	70.76	6.756	7.79
計算値	70.68	6.766	8.7

[0169] 実施例108

2-〔〔〔1-（2-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エタノール0.76g、メタンスルホンクロリド0.53g、およびトリエチルアミン0.71mLをジクロロメタン30mLに溶解し一晩放置した。反応液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をアセトニトリル60mLに溶解し、（E）-4-（アゾナン-1-イル）-2-（4-ヒドロキシベンジリデン）-4-オキソブタン酸エチルエステル1.5g、炭酸カリウム1.2gを加え、一晩還流した。反応液を濃縮後、残渣を水と酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3：1）により精製し（E）-4-（アゾナン-1-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔〔1-（2-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸エチルエステル1.6gを淡黄色油状物として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 1.57-1.94 (12H, m), 2.41 (3H, s), 3.50-3.55 (6H, m), 4.27-4.41 (4H, m), 4.64 (2H, t, J=6.7Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29- *

元素分析値：C₂₈H₃₂N₂O₄・0.5H₂Oとして

*水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=9：2）で精製し（E）-4-（シス-ヘキサヒドロインドリン-2-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔〔1-〔4-（2-ピリジル）フェニル〕エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸1.19gを白色粉末結晶として得た。融点133~135℃

300MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.31-1.69 (8H, m), 2.17-2.35 (5H, m), 3.29-3.57 (6H, m), 4.32 (2H, t, J=6.7Hz), 4.57 (2H, t, J=6.7Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73-7.82 (4H, m), 7.86 (1H, s), 7.97-8.04 (2H, m), 8.70-8.76 (1H, m).

*7.37 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69-7.77 (1H, m), 7.89-7.98 (2H, m), 8.64-8.69 (1H, m).

得られたエステル化合物1.6gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液9.2mLをメタノール92mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶解しクエン酸で酸性とし、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=9：2）で精製し（E）-4-（アゾナン-1-イル）-4-オキソ-2-〔4-〔2-〔〔〔1-（2-ピリジル）エチリデン〕アミノ〕オキシ〕エトキシ〕ベンジリデン〕-ブタン酸1.6gを白色無定形固体として得た。

300MHz ^1H -NMR (CDCl₃, ppm)
1.52-1.95 (12H, m), 2.42 (3H, s), 3.44-3.67 (6H, m), 4.38 (2H, t, J=6.7Hz), 4.65 (2H, t, J=6.7Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.75 (1H, dt, J=1.7, 7.7Hz), 7.92-7.99 (2H, m), 8.66-8.72 (1H, m).

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	66.90	6.97	8.27
計算値	66.91	7.22	8.36

【0170】実施例109

(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4-オキソブタン酸エチルエステル12.4g、トリフェニルホスフィン11.3g、ジエチルアゾジカルボキシラート7.5gをTHF200mLに溶解し、室温にて2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール7.0gおよびトリエチルアミン12mLを加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製することにより(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸エチルエステル11.2gを無色油状物として得た。得られたエステル化合物11.2gおよび2N水酸化ナトリウム水溶液62mLをメタノール620mLに溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に*

溶解し、クエン酸を加え、析出する油状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=97：3）で精製し(E)-4-(アゾナン-1-イル)-2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジリデン]-4-オキソブタン酸7.6gを白色粉末結晶として得た。融点149～151℃

300MHz ¹H-NMR (CDCl₃, ppm)
 1.46-1.88 (12H, m), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=6.7Hz), 3.40-3.60 (6H, m), 4.26 (2H, t, J=6.7Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.89 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m).

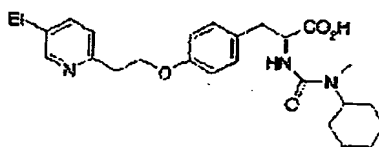
元素分析値：C₃₁H₃₂N₂O₅として

	C (%)	H (%)	N (%)
実測値	72.42	7.0	5.31
計算値	72.07	7.02	5.42

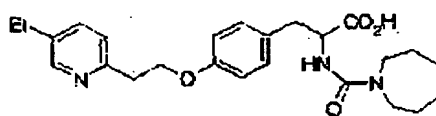
【0171】上記の原料製造例および実施例で得られる化合物の構造式は下記化19-化34に示す通りである。

【0172】

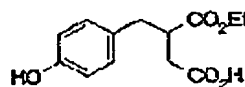
【化19】



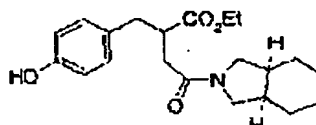
实施例8



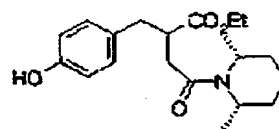
原料製造例2



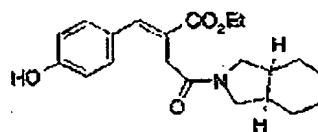
原料製造例3



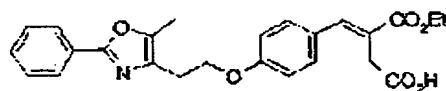
原料製造例4



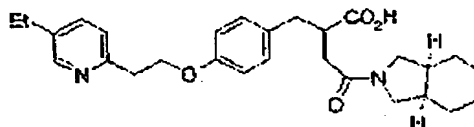
原料製造例5



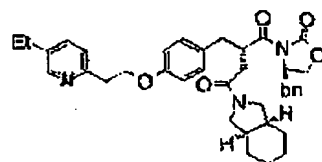
原料製造例6

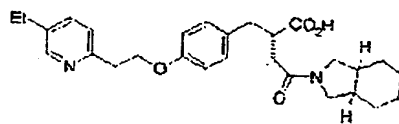


实施例9

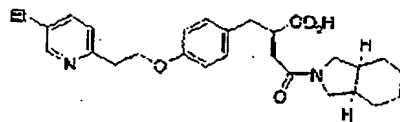


原料製造例7

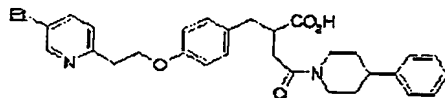




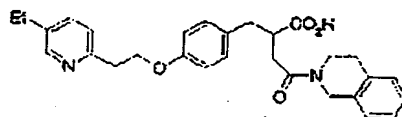
实施例11



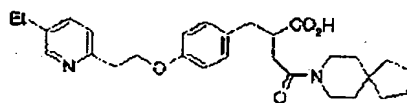
实施例12



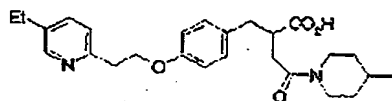
实施例13



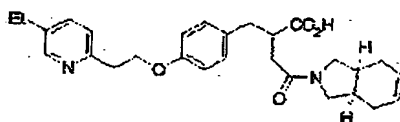
实施例14



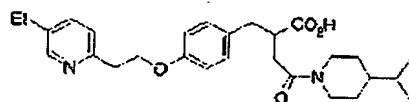
实施例15



实施例16

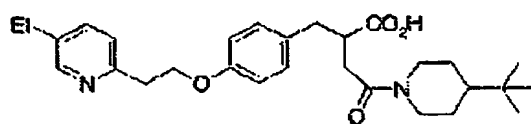


实施例17

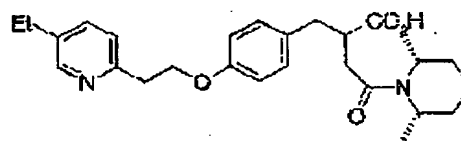


[0175]

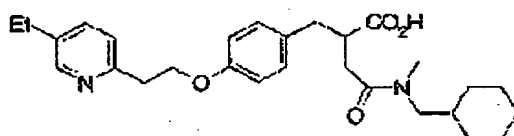
実施例18



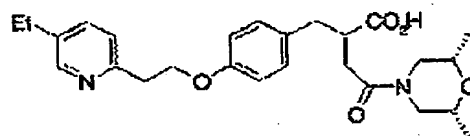
実施例19



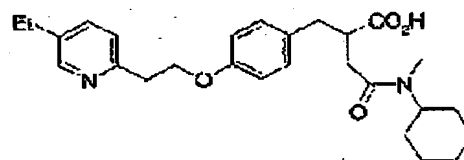
実施例20



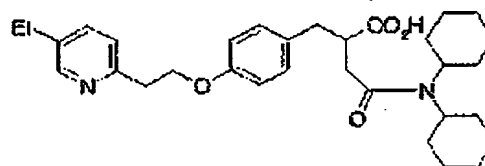
実施例21



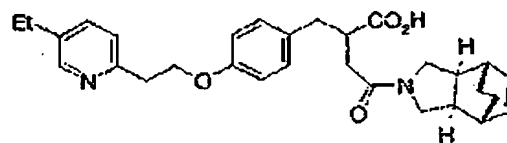
実施例22



実施例23



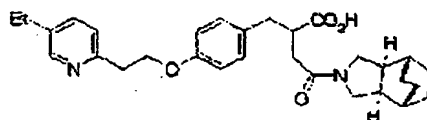
実施例24



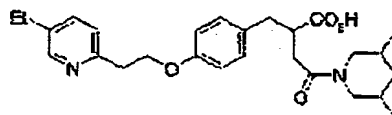
[0176]

[化23]

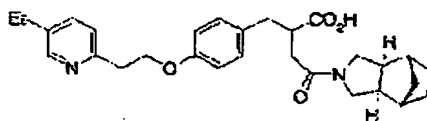
实施例25



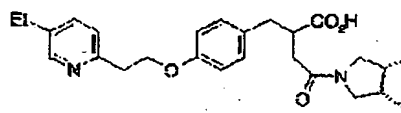
实施例26



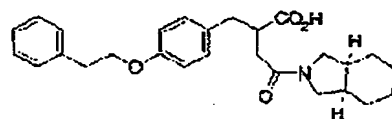
实施例27



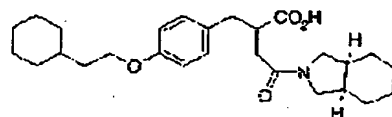
实施例28



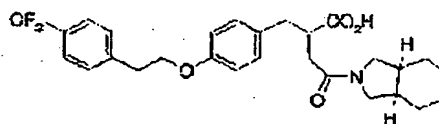
实施例29



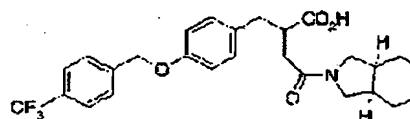
实施例30



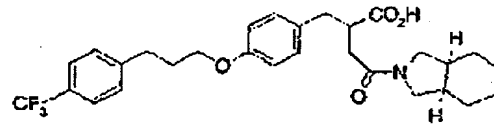
实施例31



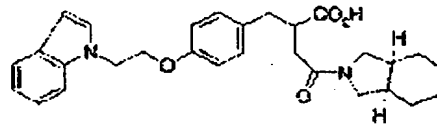
实施例32



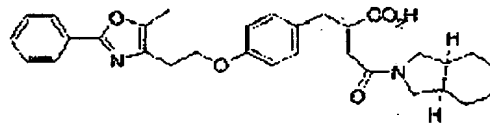
実施例33



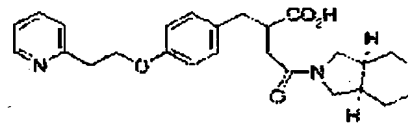
実施例34



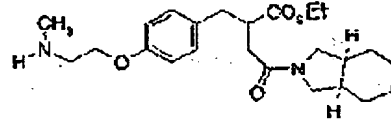
実施例35



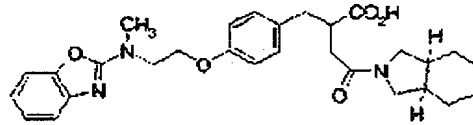
実施例36



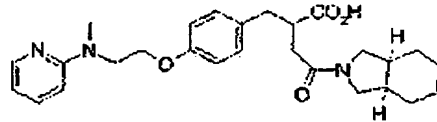
原料製造例8



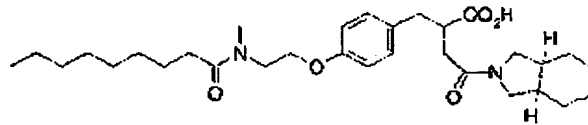
実施例37



実施例38

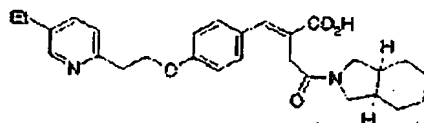


実施例39

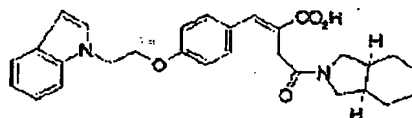


[0178]

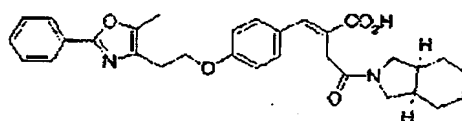
[化25]



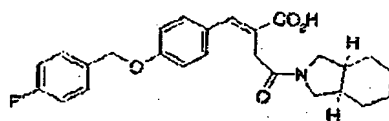
实施例41



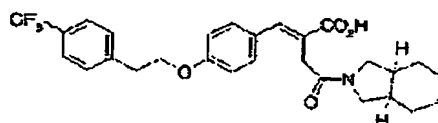
实施例42



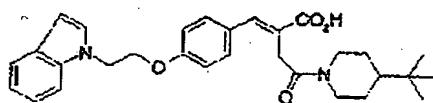
实施例 43



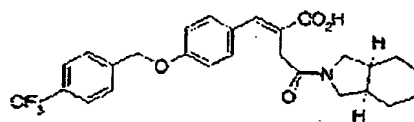
实施例4



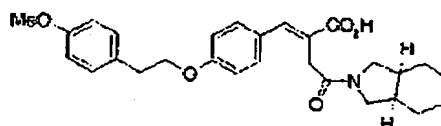
实施例 45



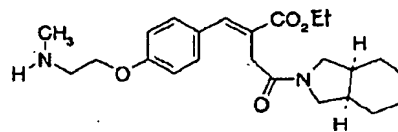
实施例 46



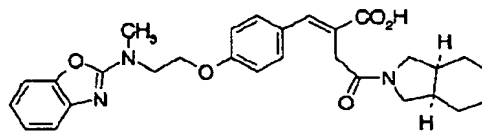
实例 4.7



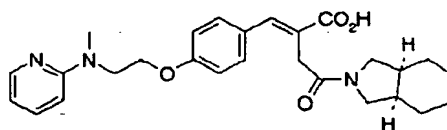
原料製造例9



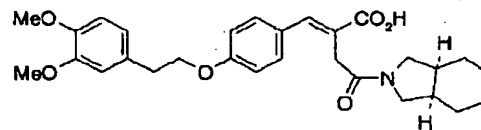
実施例48



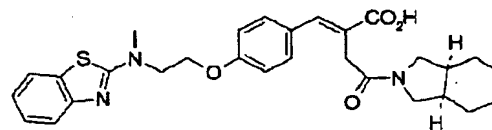
実施例49



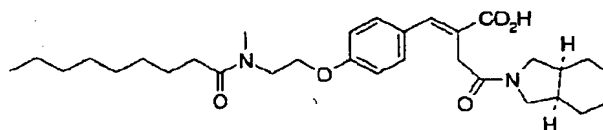
実施例50



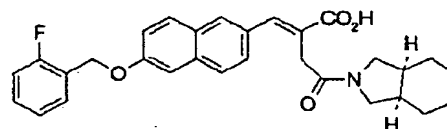
実施例51



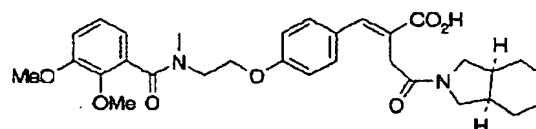
実施例52



実施例53



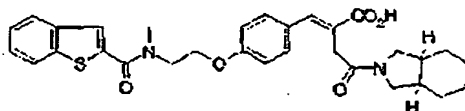
実施例54



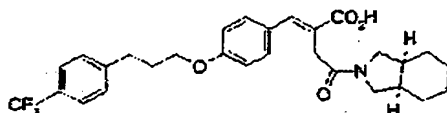
【0180】

【化27】

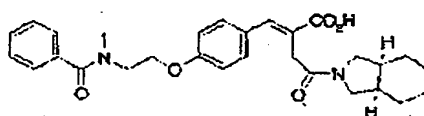
实例 5.5



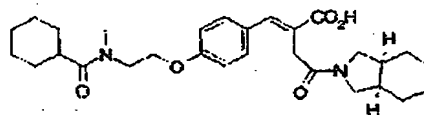
实施例5 6



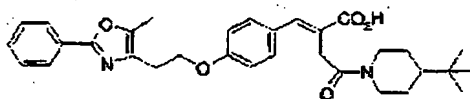
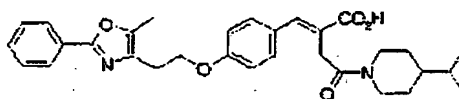
完随例5？



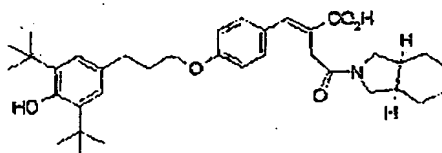
实施例 58



实施例 5-5

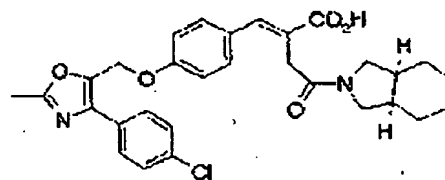
**英施例 6 ③**

实验例6 1



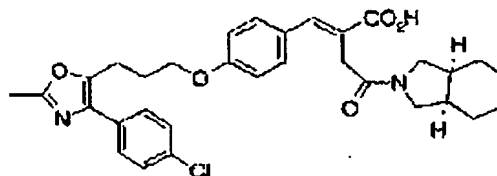
171

実施例62

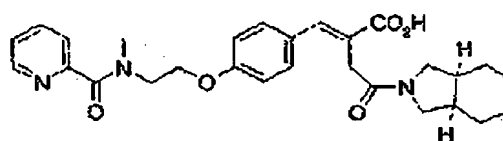


172

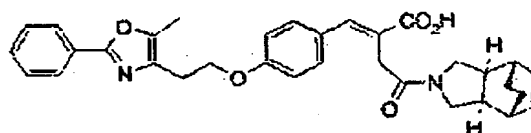
実施例63



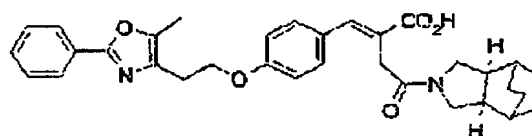
実施例64



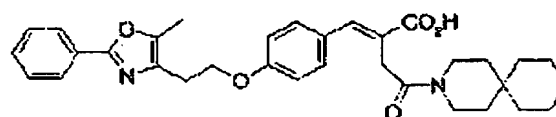
実施例65



実施例66



実施例67

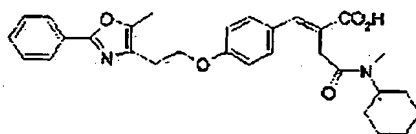


(88)

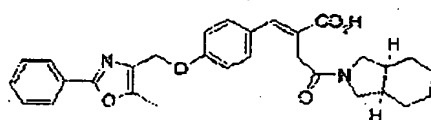
特開2000-344748

173
実施例68

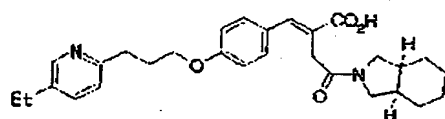
174



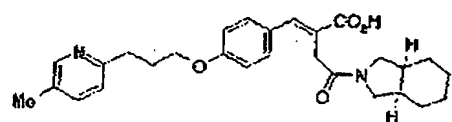
実施例69



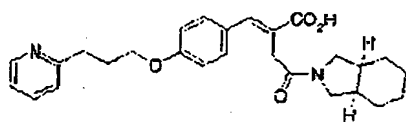
実施例70



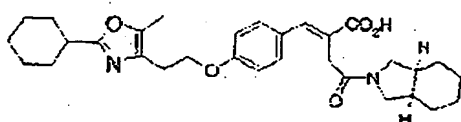
実施例71



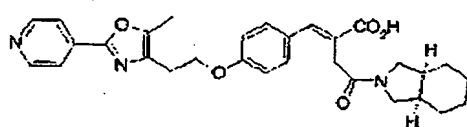
実施例72



実施例73



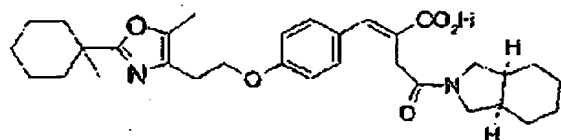
実施例74



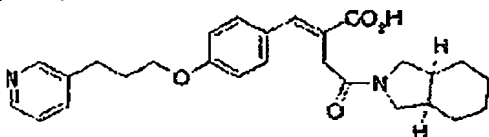
[0183]
[化30]

175

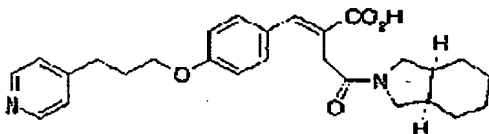
実施例 7 5



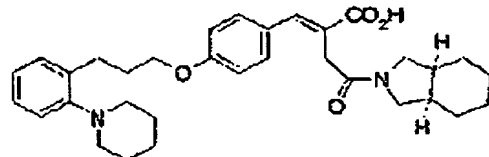
実施例 7 6



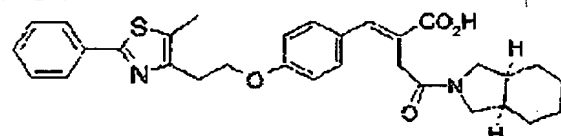
実施例 7 7



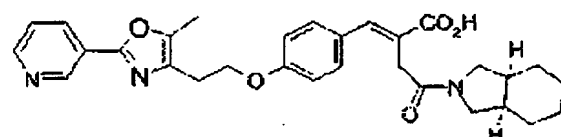
実施例 7 8



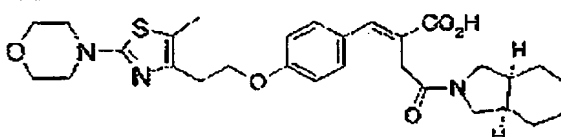
実施例 7 9



元実施例 8 0



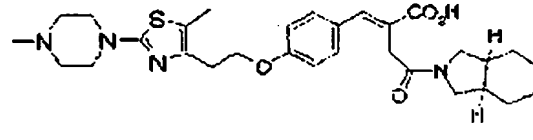
実施例 8 1



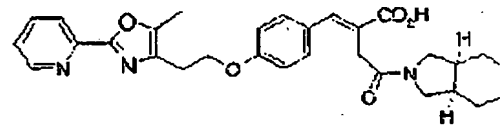
[0184]
[化31]

176

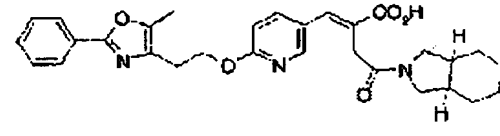
実施例 8 2



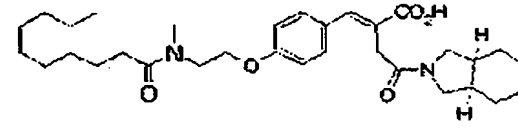
実施例 8 3



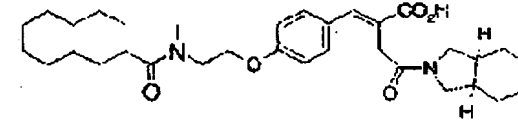
実施例 8 4



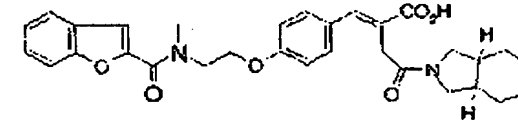
実施例 8 5



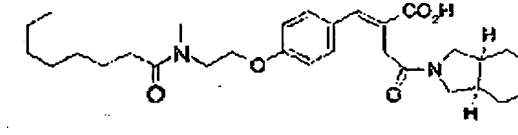
実施例 8 6



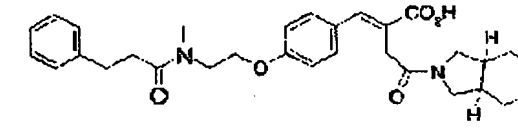
実施例 8 7



実施例 8 8



実施例 8 9



[0185]
[化32]

(90)

特開2000-344748

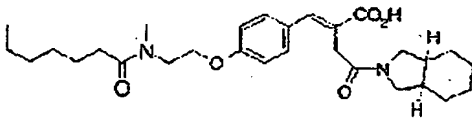
178

[0186]

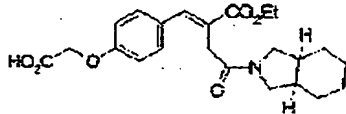
[化33]

177

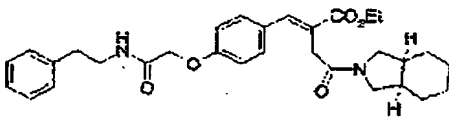
実施例90



原料製造例9

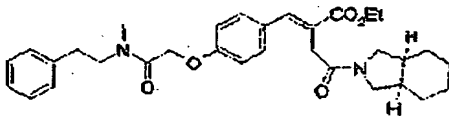


実施例91

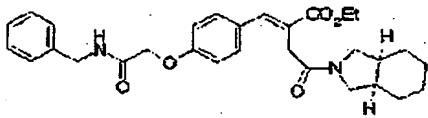


10

実施例92

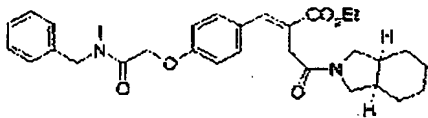


実施例93

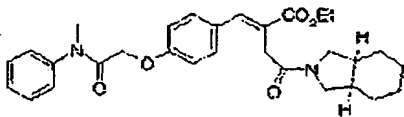


20

実施例94

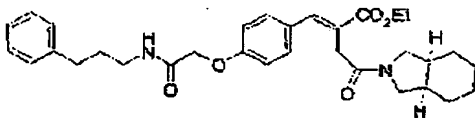


実施例95



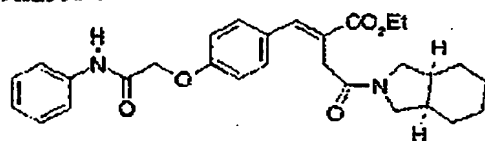
30

実施例96

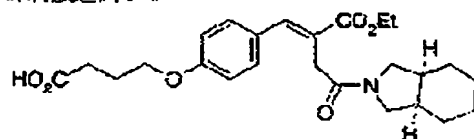


40

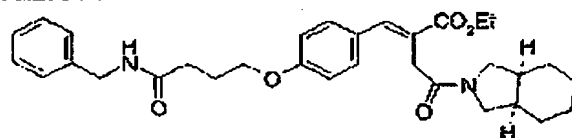
実施例97



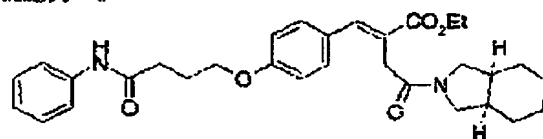
原料製造例10



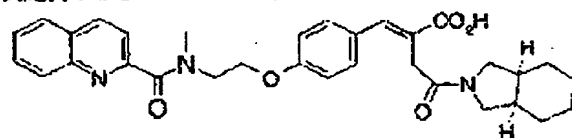
実施例98



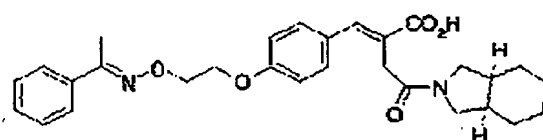
実施例99



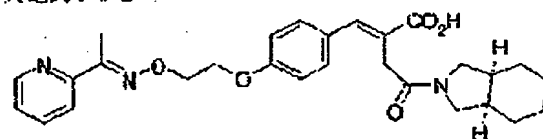
実施例100



実施例101



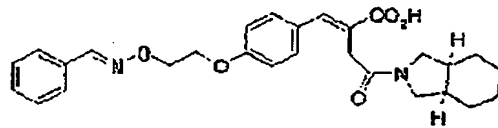
実施例102



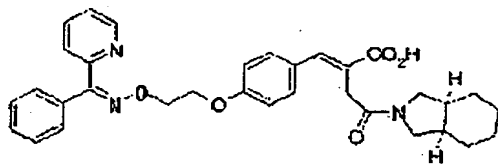
181

182

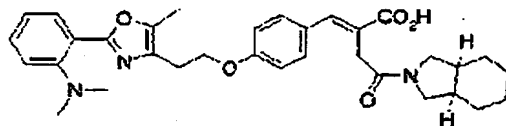
実施例103



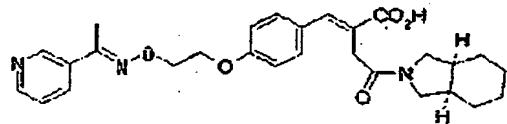
実施例104



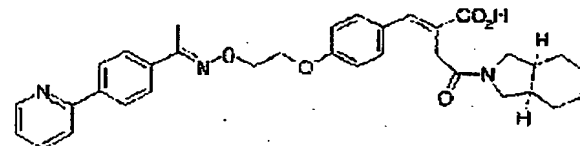
実施例105



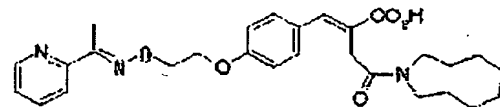
実施例106



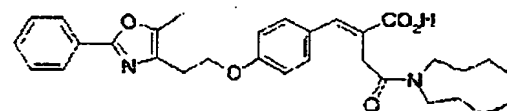
実施例107



実施例108



実施例109



【0188】実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混和したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得た。

製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得た。

【0189】実験例1：HIT-T15細胞（脾臓細胞株）に対するインスリン分泌促進作用

HIT-T15細胞（ 5×10^5 細胞/mL）を、4穴培養プレートで10%牛胎児血清を含む培地（RPMI 1640）を用いて3日間インキュベーター内（37℃、5%CO₂）で培養した。細胞を0.2%ウシ血

清アルブミン (BSA) を含む Krebs-Ringer bicarbonate buffer (0.2% BSA/KRBB) で2回洗浄後、37℃、30分間プレインキュベートした。ついで16.7 mmol/Lのグルコースと試験化合物を含む0.2% BSA/KRBBで37℃、60分間インキュベートした。細胞上清を回収し、ensaイムノアッセイキット (レビスインスリンキット、シバヤギ) でインスリン量を定置した。化合物群のインスリン分泌量はセナグリニド (10 μmol/L) によるインスリン分泌量を100%とした時の相対活性で表した (表1)。

【0190】実験例2: 3T3-L1細胞 (脂肪細胞株) に対する脂肪細胞分化促進作用 (インスリン抵抗性改善作用)

3T3-L1細胞 (1×10⁴細胞/mL) を、24穴コラーゲンコートプレートで10%牛胎児血清を含むダマ

*ルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) を用いてコンフルエントになるまでインキュベーター内 (37℃、5% CO₂) で培養した。培地を吸引除去し、10 μg/mL インスリン、2.5 μg/mL デキサメタゾンおよび0.5 mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むDMEMで2日間培養後、インスリンを加えたDMEMに替えてさらに2日間培養し、その後DMEMのみで4~5日間培養を続けた。試験化合物は分化開始時より添加した。細胞をリン酸緩衝液で2回洗浄後、ソニケーションにより細胞を破碎し、液中のトリグリセライド量をトリグリセライドE-テストワコー (和光純薬) を用いて定置した。化合物群のトリグリセライド増加量はジオグリタゾン (1 μmol/L) によるトリグリセライド量を100%とした時の相対活性で表した (表1)。

【0191】

表1

化合物 (実施例番号)	インスリン分泌促進作用 (%)	脂肪細胞分化促進作用 (%)
42	145	103
65	110	84
66	119	85
67	97	92
69	140	94
ジオグリタゾン	10	100
セナグリニド	100	6

【0192】実験例3: 糖尿病動物 (GKラット) における血糖低下作用 (糖負荷試験)

一晩 (約16時間) 絶食処置した雄性GKラットに、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) に懸濁した化合物を経口投与した。5分後にブドウ糖 (1g/kg) を経口投与し、投与後30分、60分、120分および180分後に採血した。血液は尾静脈より採取し、小型電極式血糖測定機器アントセンスII (バイエル・三共) を用いて血糖値を測定した。

【0193】実験例4: Zucker fattyラットにおける血糖低下作用 (糖負荷試験)

雄性Zucker fattyラットに、0.5% HPMCに懸濁した化合物を7日間反復経口投与した。一晩絶食処置後、ブドウ糖 (2g/kg) を経口投与し、投与後30分、60分、120分および180分後に採血した。血液は尾静脈より採取し、小型電極式血糖測定機器アントセンスII (バイエル・三共) を用いて血糖値を測定した。

※与後30分、60分、120分および180分後に採血した。血液は尾静脈より採取し、小型電極式血糖測定機器アントセンスII (バイエル・三共) を用いて血糖値を測定した。

【0194】

【発明の効果】本発明の一様式 (i) の化合物はインスリンの分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用を有し、すぐれた血糖低下作用および脂質低下作用を示すことから糖尿病及び高脂血症の予防または治療薬として有用であるばかりでなく、糖尿病合併症 (例えば網膜症、腎症、白内障、冠動脈疾患など) や動脈硬化症の予防または治療薬としても有用である。さらには、リウマチなどの自己免疫疾患や癌などの予防または治療薬としても有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.

識別記号

F I

シーコード (参考)

A 61 K 31/423

A 61 K 31/423

31/427

31/427

31/428

31/428

31/44

31/44

31/4427

31/4427

31/4439
 31/444
 31/454
 31/4545
 31/4709
 31/4725
 31/496
 31/5377
 31/55
 A61P 3/10
 9/10 101
 19/02
 35/00
 37/02
 C07D 209/44
 263/32
 401/12
 405/12
 409/12
 413/12
 413/14
 417/12

31/4439
 31/444
 31/454
 31/4545
 31/4709
 31/4725
 31/496
 31/5377
 31/55
 A61P 3/10
 9/10 101
 19/02
 35/00
 37/02
 C07D 209/44
 263/32
 401/12
 405/12
 409/12
 413/12
 413/14
 417/12

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA16 BB04 BB10
 BB11 CA02 CA05 CA06 DA01
 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03
 BA03 BA07 BA08 BB01 BC01
 4C053 AA01 AA03 BB07 BB08 CC03
 CC06 CC07 CC08 CC10 CC12
 CC17 CC52 CC54 CC62 CC76
 CC94 DD07 DD10 DD12 DD14
 DD15 DD19 DD20 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC17
 BC21 BC28 BC30 BC33 BC69
 BC70 BC73 BC82 BC84 GA01
 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA45
 ZA96 ZB07 ZB15 ZB26 ZC03
 ZC35
 4C204 BB01 CB04 DB01 EB01 FB20
 GB01

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.